

ANTIVIRAL COMPOUNDS

Publication number: JP2001525365 (T)

Publication date: 2001-12-11

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: **A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/505; A61K31/535; A61K31/54; A61P31/12; C07D217/16; C07D401/12; C07D471/04; C07D495/04; C07D513/04; A61K31/4353; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/505; A61K31/535; A61K31/54; A61P31/00; C07D217/00; C07D401/00; C07D471/00; C07D495/00; C07D513/00;** (IPC1-7): A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/4725; A61K31/505; A61K31/535; A61K31/54; A61P31/12; C07D217/16; C07D221/00; C07D277/00; C07D333/00; C07D401/12; C07D471/04; C07D495/04; C07D495/04; C07D513/04; C07D513/04

- European: C07D513/04

Application number: JP20000523989T 19981211

Priority number(s): WO1998CA01166 19981211; US19970069331P 19971211

Also published as:

WO9929318 (A1)
EP1037633 (A1)
EP1037633 (B1)
DE69818094 (T2)
CN1283995 (A)
CA2314408 (A1)
BR9815166 (A)
AU1657999 (A)
AU740745 (B2)
AT249219 (T)

<< less

Abstract not available for JP 2001525365 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9929318 (A1)**

The present invention relates to heterocyclic Compounds having antiviral activity. In particular, Compounds of formula (I), wherein B, W, X, Y, Q, R1, R2, R3, R4 and n are as defined herein, are useful in the therapy and prophylaxis of viral infection in mammals.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-525365
(P2001-525365A)

(43) 公表日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 1 3	C 0 7 D 471/04	1 1 3 4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 6 3
31/4375		31/4375	4 C 0 6 5
31/47		31/47	4 C 0 7 1
31/472		31/472	4 C 0 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 115 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-523989 (P2000-523989)
(86) (22) 出願日 平成10年12月11日 (1998. 12. 11)
(85) 翻訳文提出日 平成12年6月9日 (2000. 6. 9)
(86) 国際出願番号 P C T / C A 9 8 / 0 1 1 6 6
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 2 9 3 1 8
(87) 国際公開日 平成11年6月17日 (1999. 6. 17)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 6 9 , 3 3 1
(32) 優先日 平成9年12月11日 (1997. 12. 11)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 バイオケム・フアーマ・インコーポレーテ
ッド
カナダ・ケベック エイチ7ブイ 4エイ
7・ラバル・アーマンド・フラツピアー
プールバード275
(72) 発明者 ベダール, ジャン
カナダ・ケベック エイチ7エヌ 5ジエ
イ9・ラバル・アンペルアベニュー490・
アパートメント13
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【要約】

【化1】

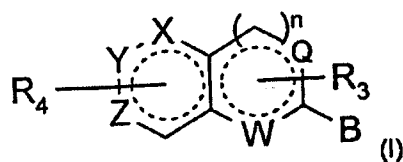


本発明は、抗ウイルス活性をもつ複素環式化合物に関する。特に、式 (I) [式中、B, W, X, Y, Q, R₁, R₂, R₃, R₄およびnは、本明細書に定義されたとおりである] の化合物は、哺乳類におけるウイルス感染の治療および予防において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】

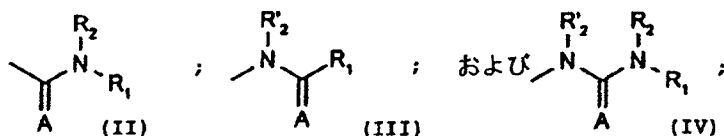


【式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立して、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；Qは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、N、NR₅、OおよびSから選ばれ；

Bは、

【化2】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、O、NもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄アルコキシにより置換されているC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アシル、C₁₋₄アシルオキシもしくはC₁₋₄アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀炭素環もしくはC₃₋₁₀複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルもしくはC₃₋₇シクロアルキル；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) ；

から選ばれ、

R₂およびR₂'は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂'は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アシルであり；そして

nは、0、1もしくは2である}

の化合物の抗ウイルス量を哺乳類に投与することを含んでなる、該哺乳類においてサイトメガロウイルス(CMV)以外のウイルスの複製の阻害方法。

【請求項2】 Wが、Nもしくは NR_5 であり、Yが、Nもしくは NR_5 であり、そしてQが、CH、 CH_2 、 CR_3 および CHR_3 から選ばれる、請求項1記載の方法。

【請求項3】 $n = 1$ である、請求項2記載の方法。

【請求項4】 WおよびYが、Nであり、Qが、 CR_3 もしくは CHR_3 であり、そしてnが1である、請求項1記載の方法。

【請求項5】 XおよびZが、独立して、CHおよび CR_4 から選ばれる、請求項4記載の方法。

【請求項6】 XおよびZが、CHである、請求項4記載の方法。

【請求項7】 AがOである、請求項4記載の方法。

【請求項8】 R_1 が、OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、または場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシにより置換されている飽和もしくは不飽和 C_{3-10} 炭素環もしくは C_{3-10} 複素環により、場合によっては置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、およびOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アシルオキシもしくは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和 C_{3-10} 炭素環もしくは C_{3-10} 複素環、から選ばれる、請求項7記載の方法。

【請求項9】 R_1 が、ヒドロキシ；アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオもしくは C_{1-4} ハロ置換アルキルから選ばれる1もしくは2個の置換基により、場合によっては置換されているベンジル、ピリジルメチルもしくはシクロヘキシルメチルから選ばれる、請求項7記載の方法。

【請求項10】 R_1 が、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、メトキシカルボニル、メチルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 NH_2 もしくは $\text{NH}_3^+ \text{C}1^-$ により、環の2, 3, 5もしくは6位において場合によっては一もしくは二置換されているベンジルである

、請求項7記載の方法。

【請求項11】 R_1 が、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオもしくは C_{1-4} ハロー置換アルキルから選ばれる1もしくは2個の置換基により、場合によっては置換されているフェニルにより置換されている C_{3-7} シクロアルキルである、請求項7記載の方法。

【請求項12】 B が(I I)であり、 R_2 および R_2 が、独立して、Hおよびメチルからなる群から選ばれる、請求項4記載の方法。

【請求項13】 B が(I V)であり、 R_2 および R_2 が、独立して、Hおよびメチルからなる群から選ばれる、請求項4記載の方法。

【請求項14】 R_3 および R_4 が、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノにより、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる、請求項1～13のいずれか1つに記載の方法。

【請求項15】 R_3 がHであり、そして R_4 が、場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和 C_{3-10} 炭素環もしくは C_{3-10} 複素環から選ばれる、請求項1～13のいずれか1つに記載の方法。

【請求項16】 R_4 が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシにより、場合によっては置換されている6員アリアル、6員ヘテロアリアルもしくは6員シクロアルキルから選ばれる、請求項15記載の方法。

【請求項17】 R_4 が、6員ヘテロアリアルである、請求項16記載の方法。

【請求項18】 R_4 が、 C_{2-6} アルケニルである、請求項2記載の方法。

【請求項19】 R_4 が、ビニルである、請求項18記載の方法。

【請求項20】 R_3 が、H；OH；ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシから選ばれる、請求項2記載の方法。

【請求項21】 R_3 が、Hである、請求項2記載の方法。

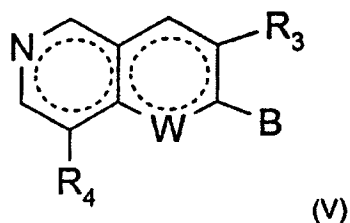
【請求項22】 R_4 が、Hである、請求項2記載の方法。

【請求項23】 R_4 が、Brである、請求項2記載の方法。

【請求項24】 R_5 が、Hである、請求項2記載の方法。

【請求項25】 式(V)：

【化3】



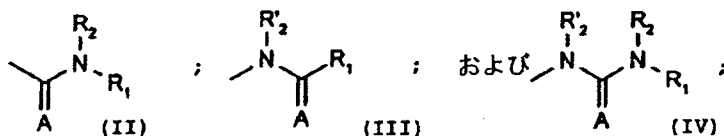
式中、

Wは、NもしくはNR₅ [ここで、R₅は、HおよびC₁₋₆ アルキルから選ばれる

]であり、

Bは、

【化4】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、Oであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、または場合によってはOH、ハロゲン

、アミノ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシにより置換されている飽和もしくは

不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されてい

るC₁₋₆ アルキルおよびC₂₋₆ アルケニル、および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ

ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C

₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくは

C₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されている不飽和 C₃₋₁₀ 炭素環もしくは C₃₋₁₀ 複素環、

から選ばれ；

R₂およびR₂は、HおよびC₁₋₄ アルキルから選ばれ、

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和 C₃₋₁₀ 炭素環もしくは C₃₋₁₀ 複素環、
から選ばれる}

の化合物の抗ウイルス量を投与することを含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項26】 N-(2-メチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-プロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-プロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(3-プロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(4-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-エチルオキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸インダン-1-イルアミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-アミド；

N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボ

キサミド；

N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(トランス-2-フェニル-シクロプロピル)アミド；

N-(2-フルオロ-6-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル)アミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド；

(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イル-メタノン；

N-(2-メチルチオベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

(1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド(PFC-029)；

N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；

(2-{[(1,6)ナフチリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル)-炭酸tert-ブチルエステル；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド；

N-(2'-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカ

ルボキサミド；

[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-(メチレンジオキシ)-ベン
ジルアミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド
；

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノ
ベンジルアミン)；

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベ
ンジルアミン)；

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジル
アミン)；

8-クロロ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベ
ンジルアミン)；

8-クロロ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノ
ベンジルアミン)；

8-(2ピリジル)-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロ
ポキシベンジルアミン)；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルベンジ
ルアミン；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルア
ミン；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン；

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキ
シベンジルアミン；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシベンジルアミド；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-エトキシベンジルアミド；

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシル
メチルアミド；

1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1. 6] ナフチリジン-2-

イルーウレア；

1- (2-イソプロポキシベンジル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (N-boc-4-アミノブチル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (4-アミノブチル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア塩酸塩；

1- [(S)- α -メチルベンジル] - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- [(R)- α -メチルベンジル] - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (2-メトキシフェニル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1-ブチル-3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (2-メトキシベンジル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (2-エトキシフェニル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

1- (2-メチルフェニル) - 3- [1. 6] ナフチリジン-2-イルーウレア；

8- (2-ピリジル) - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシベンジルアミン) ；

8- (ビニル) - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-イソプロポキシベンジルアミン；

8- (メチル) - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-イソプロポキシベンジルアミン；

(S) - (+) - 8-ブromo - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-s
ec-ブトキシベンジルアミド；

8-ブromo - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニルエチル

) -アミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド；および

[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド；

からなる群から選ばれる化合物の抗ウイルス量を哺乳類に投与することを含んでなる、該哺乳類においてCMV以外のウイルスの複製の阻害方法。

【請求項27】 化合物が、

N-ベンジル-2-(1, 6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-クロロベンジル)-2-(1, 6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(3-メトキシベンジル)-2-(1, 6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2, 6-ジメトキシベンジル)-2-(1, 6)ナフチリジンカルボキサミド；

[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド；

(1, 6)ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド (PFC-029)；

N-(2-メトキシベンジル)-2-(1, 6)ナフチリジンカルボキサミド；

N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；

[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド；

8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；

8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン)；

8-クロロ- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシベンジルアミン) ;

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシベンジルアミド;
1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1. 6] ナフチリジン-2-イル-ウレア;

1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1. 6] ナフチリジン-2-イル-ウレア;

1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1. 6] ナフチリジン-2-イル-ウレア;

8-(ビニル)-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-イソプロポキシベンジルアミン;

8-(メチル)-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-イソプロポキシベンジルアミン;

(S)-(+) -8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-sec-ブトキシベンジルアミド;

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニル-エチル)-アミド;

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド;

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド; および

[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド;

から選ばれる、請求項26記載の方法。

【請求項28】 化合物が、

N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボキサミド;

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 2'-メトキシベンジルアミド

;

8-ブロモ- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチルアミノ
ベンジルアミン) ;

8-クロロ- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシベ
ンジルアミン) ;

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルア
ミン;

[1. 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシベンジルアミド;
1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1. 6] ナフチリジン-2-
イル-ウレア;

1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1. 6] ナフチリジン-2-
イル-ウレア;

1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1. 6] ナフチリジン-2-
イル-ウレア;

8-(ビニル)-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシ
ベンジルアミン;

8-(メチル)-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシ
ベンジルアミン;

(S)-(+)-8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-s
e c-ブトキシベンジルアミド;

8-ブロモ-[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル
)-アミド;

7, 8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド;

7, 8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸[2-(1H-インドル-3
-イル)-エチル]-アミド;および

[1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(1H-インドル-3-イル)
-エチル]-アミド;

から選ばれる、請求項26記載の方法。

【請求項29】 化合物が、

N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1.6]ナフチリジン-2-カルボキ
サミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド
；

8-ブロモ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノ
ベンジルアミン)；

[1.6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルア
ミン；

1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1.6]ナフチリジン-2-
イル-ウレア；

8-(ビニル)-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシ
ベンジルアミン；

8-(メチル)-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシ
ベンジルアミン；

(S)-(+) -8-ブロモ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-s
e c-プトキシベンジルアミド；

8-ブロモ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル
)-アミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド；および

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸[2-(1H-インドル-3
-イル)-エチル]-アミド；

から選ばれる、請求項26記載の方法。

【請求項30】 化合物が、

N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1.6]ナフチリジン-2-カルボキ
サミド；

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド
；

8-(ビニル)-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシ
ベンジルアミン；

8-(メチル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン;

8-ブromo-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル)-アミド;

7,8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド;および
7,8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸[2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド;

から選ばれる、請求項1記載の方法。

【請求項31】 該ウイルスが、HIV、HBV、HCV、HSV-1、HSV-2、パラインフルエンザ、インフルエンザA、インフルエンザB、アデノウイルス、RVおよびRVSからなる群から選ばれる、請求項1記載の方法。

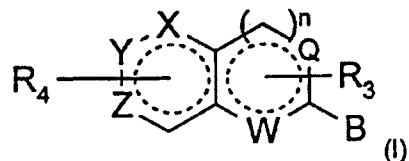
【請求項32】 該ウイルスが、HIV、HBV、HCV、HSV-1、HSV-2、パラインフルエンザ、インフルエンザA、インフルエンザB、アデノウイルス、RVおよびRVSからなる群から選ばれる、請求項2記載の方法。

【請求項33】 該ウイルスが、HIV、HBV、HCV、HSV-1、HSV-2、パラインフルエンザ、インフルエンザA、インフルエンザB、アデノウイルス、RVおよびRVSからなる群から選ばれる、請求項25記載の方法。

【請求項34】 該ウイルスが、HIV、HBV、HCV、HSV-1、HSV-2、パラインフルエンザ、インフルエンザA、インフルエンザB、アデノウイルス、RVおよびRVSからなる群から選ばれる、請求項26記載の方法。

【請求項35】 式(I)による化合物およびその製薬的に許容しうる塩:

【化5】



式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ;

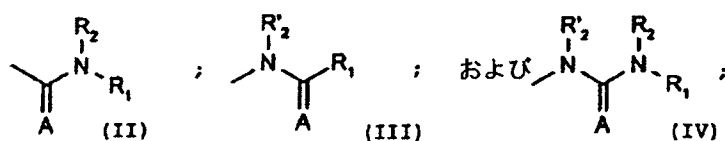
X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立し

て、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、Sであり；

Bは、

【化6】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、OもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル；またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環)；

から選ばれ、

R₂およびR₂は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、または R₁およびR₂は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；から選られ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アシルであり；そして nは、0である。

【請求項36】 Wが、NもしくはNR₅であり、そしてYが、NもしくはNR₅である、請求項35記載の化合物。

【請求項37】 WおよびYが、Nである、請求項36記載の化合物。

【請求項38】 XおよびZが、独立して、CHおよびCR₄から選ばれる、請求項36記載の化合物。

【請求項39】 XおよびZが、CHである、請求項38記載の化合物。

【請求項40】 AがOである、請求項35記載の化合物。

【請求項41】 Bが(I I)であり、そしてR₁が、ヒドロキシ；アミノ、C₁₋₄ アルキル、ハロゲン、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオもしくはC₁₋₄ ハロ置換アルキルから選ばれる1もしくは2個の置換基により、場合によっては置換されているベンジル、ピリジルメチルもしくはシクロヘキシルメチルから選ばれる、請求項36記載の化合物。

【請求項42】 Bが(I I)であり、そしてR₁が、ヒドロキシ、アミノ

、C₁₋₄ アルキル、ハロゲン、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコシカルボニル、
C₁₋₄ アルキルチオもしくはC₁₋₄ ハロー置換アルキルから選ばれる1もしくは2
個の置換基により、場合によっては置換されているフェニルに縮合されているC
3-7 シクロアルキルである、請求項36記載の化合物。

【請求項43】 R₂およびR₂が、独立して、Hおよびメチルからなる群
から選ばれる、請求項36記載の化合物。

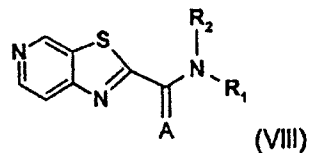
【請求項44】 R₄が、Hである、請求項35記載の化合物。

【請求項45】 R₃が、Hである、請求項35記載の化合物。

【請求項46】 R₅が、Hである、請求項35記載の化合物。

【請求項47】 式(VIII)：

【化7】



〔式中、Aは、OもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ
ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C
1-4 アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくは
C₁₋₄ アルコシカルボニルにより、場合によっては置換されている飽和もしくは
は不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ
ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C
1-4 アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくは
C₁₋₄ アルコシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリ
ールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；

から選られ、

R₂は、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれる]

の請求項35記載の化合物。

【請求項48】 チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド；

チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミド；

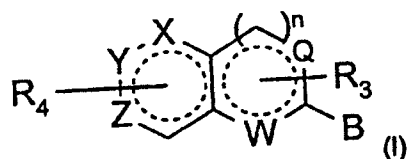
チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(R)-フェニル-エチル)アミド；および

チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(S)-フェニル-エチル)アミド；

から選ばれる化合物。

【請求項49】 式(I)：

【化8】



式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；

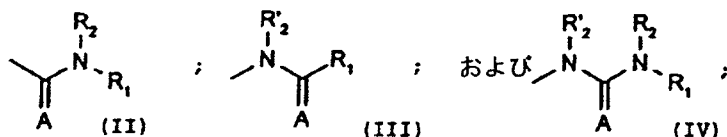
X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立し

て、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、Sであり；

Bは、

【化9】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、OもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル；またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) ；

から選ばれ、

R₂およびR₂は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコ

キシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アシルであり；そして

nは、0である}

による化合物およびその製薬的に許容しうる塩の抗サイトメガロウイルス（CMV）量を哺乳類に投与することを含んでなる、該哺乳類におけるCMVの複製の阻害方法。

【請求項50】 Wが、NもしくはNR₅であり、そしてYが、NもしくはNR₅である、請求項49記載の方法。

【請求項51】 WおよびYが、Nである、請求項50記載の方法。

【請求項52】 XおよびZが、独立して、CHおよびCR₄から選ばれる、請求項50記載の方法。

【請求項53】 XおよびZが、CHである、請求項52記載の方法。

【請求項54】 AがOである、請求項49記載の方法。

【請求項55】 Bが（I I）であり、そしてR₁が、ヒドロキシ；アミノ、C₁₋₄ アルキル、ハロゲン、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオもしくはC₁₋₄ ハロ置換アルキルから選ばれる1もしくは2個の置換基により、場合によっては置換されているベンジル、ピリジルメチルもしくはシクロヘキシルメチルから選ばれる、請求項50記載の方法。

【請求項56】 Bが（I I）であり、そしてR₁が、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキル、ハロゲン、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオもしくはC₁₋₄ ハロ置換アルキルから選ばれる1もしくは2個の置換基により、場合によっては置換されているフェニルに縮合されているC₃₋₇ シクロアルキルである、請求項50記載の方法。

【請求項57】 R₂およびR₂が、独立して、Hおよびメチルからなる群から選ばれる、請求項49～56のいずれか1つに記載の方法。

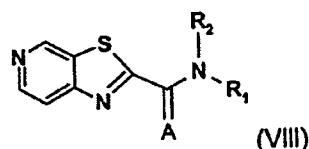
【請求項58】 R₄が、Hである、請求項50記載の方法。

【請求項59】 R_3 が、Hである、請求項50記載の方法。

【請求項60】 R_5 が、Hである、請求項50記載の方法。

【請求項61】 式(VIII)：

【化10】



〔式中、Aは、Oであり；

R_1 は、

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アシルオキシもしくは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和 C_{3-10} 炭素環もしくは C_{3-10} 複素環；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アシルオキシもしくは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されている C_{6-10} アリアルに縮合された C_{3-7} シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されている C_{1-4} （アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル）により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和 C_{3-10} （炭素環もしくは複素環）；

から選ばれ、そして

R_2 は、Hおよび C_{1-4} アルキルから選ばれる]

の請求項49記載の方法。

【請求項62】 化合物が、

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミ
ド；

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジ
ルアミド；

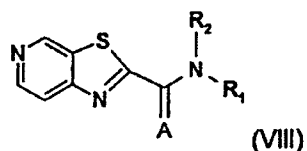
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (R) -フェニル-エチ
ル) アミド；および

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (S) -フェニル-エチ
ル) アミド；

から選ばれる、請求項49記載の方法。

【請求項63】 式(VIII)：

【化11】



〔式中、Aは、Oであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ
ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシによって置換されているC₁₋₄ アルキル、
C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしく
はC₁₋₄ アルコキシカルボニルによって、場合によっては置換されている飽和も
しくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ
ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシによって置換されているC₁₋₄ アルキル、
C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしく
はC₁₋₄ アルコキシカルボニルによって、場合によっては置換されているC₆₋₁₀
アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロ
ゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシによって置換されているC₁₋₄ (アルキル

、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) によって、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和 C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) ;

から選ばれ、そして

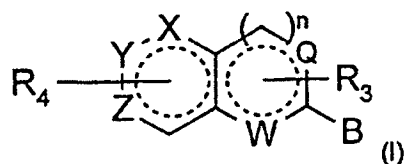
R₂は、HおよびC₁₋₄ アルキルから選ばれる]

の請求項35記載の化合物。

【請求項64】 抗ウイルス化合物8-(ビニル)-[1,6]ナフチリジ
ン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン。

【請求項65】 式(I) :

【化12】



(式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；

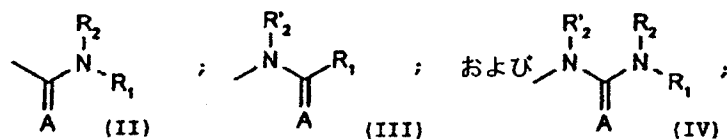
X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立し

て、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、N、NR₅、OもしくはSから選
ばれ；

Bは、

【化13】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、O、NもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) ；

から選ばれ、

R₂およびR₂は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されてい

る飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀炭素環もしくはC₃₋₁₀複素環；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄アルコキシに

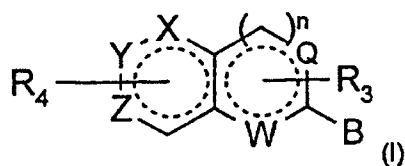
より置換されているC₁₋₆アルキルもしくはC₁₋₆アシルであり；そして

nは、0、1もしくは2である}

の化合物もしくはその製薬的に許容しうる誘導体の、哺乳類においてサイトメガロウイルス（CMV）以外のウイルスの複製の阻害のための薬剤の製造における使用。

【請求項66】 式（I）：

【化14】



【式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；

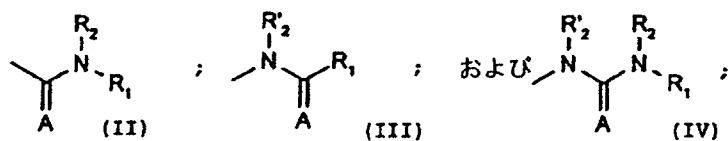
X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立し

て、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、Sであり；

Bは、

【化15】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、OもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、またはOH、ハロゲン、アミノ、メル

カプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；

から選ばれ、

R₂およびR₂'は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂'は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アシルであり；そして

nは、0である}

の化合物の、哺乳類においてサイトメガロウイルス（CMV）の複製の阻害のた

めの薬剤の製造における使用。

【請求項67】 Qが、 CHR_3 であり、Wが、CHであり、Yが、Nであり、XおよびZが、独立して、CHおよび CR_4 から選ばれ、そしてnが1である、請求項1記載の方法。

【請求項68】 製薬的に許容しうるキャリアーと組み合わせて、請求項35～48のいずれか1つにおいて特定されるような式(I)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩の製薬的に許容しうる有効量を含んでなる、製薬組成物。

【請求項69】 製薬的に許容しうるキャリアーと組み合わせて、請求項1～34のいずれか1つにおいて特定されるような式(I)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩の許容しうる阻害量を含んでなる、サイトメガロウイルス以外のウイルス複製の阻害のための、ウイルス複製の阻害剤。

【請求項70】 製薬的に許容しうるキャリアーと組み合わせて、請求項49～63のいずれか1つにおいて定義されるような式(I)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩の許容しうる抗CMV量を含んでなる、サイトメガロウイルス(CMV)複製の阻害剤。

【請求項71】 製薬的に許容しうるキャリアーと組み合わせて、請求項64の化合物の許容しうる抗ウイルス量を含んでなる、抗ウイルス製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

発明の分野

本発明は、複素環式化合物、より特別にはナフチリジン化合物、ならびにウイルス感染の治療および予防におけるそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

DNAウイルスでは、ヘルペス群が、ヒトにおけるもっとも普通のウイルス病の起源である。この群は、単純ヘルペスウイルス(HSV) IおよびII型、水痘帯状ウイルス(VZV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)およびサイトメガロウイルス(CMV)からなる。

【0003】

他のヘルペスウイルスによるように、CMVによる感染は、ウイルスと宿主の寿命の長い係わり合いをもたらす。1次感染に続いて、ウイルスは、何年間も放出されるであろう。成人人口の80%が、潜伏型のウイルスを宿しているように、別の健康な個人における感染は、しばしば、無症候性である。免疫寛容にされた(immunocompromised)個人、例えば化学療法患者、臓器移植患者および特にエイズ(AIDS)罹患者においては、潜伏しているCMVが、再活性化されて小頭症、肝脾腫、黄疸、痙攣性てんかん発作をもたらすことができ、これらは、遅鈍、単核症、網膜炎、そして死さえ惹起するかもしれない。エイズ患者では、CMVは罹病率の主因である。

【0004】

天然に存在するタンパク質および合成ヌクレオシド類似体を含む種々の薬物が、ヘルペスウイルス感染を治療するために開発されている。現在、単純ヘルペスウイルスI型感染に対して選択的な療法であるヌクレオシド類似体、シトシンアラビノシド、アデニンアラビノシド、インドキシウリジンおよびアシクロビルを有するように、例えば、天然の抗ウイルス性タンパク質、インターフェロンは、ヘルペスウイルス感染の治療において使用されている。不幸にも、ある種の

ヘルペスウイルス感染を治療するのに有効であると証明されたアシクロビルのような薬物は、CMVを治療するのに十分には有効ではない。そして、CMV感染を治療するために現在使用される薬物、例えばガンシクロビル（9-〔（1，3-ジヒドロキシ-2-プロポキシ）メチル〕グアニン）およびフォスカルネット（ホスホノギ酸）は、他のヘルペスウイルスの治療のために証明された薬物の許容しうる副作用および安全性プロファイルを欠いている。

【0005】

エイズ治療の場合、今日では、併用抗HIV療法が、HIVをもつ人々のケアの基本である。今日、法規上利用できる11種の抗HIV薬物が存在する。これらの抗HIV薬物は、3つの部類：AZT，ddI，ddC，d4Tおよび3TC[™]を含むヌクレオシド類似体；インジナビル、ネルフィナビル、サクィナビルおよびリトナビルを含むプロテアーゼ阻害剤；ならびにネビラピンおよびデラビルジンを含む非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）に入る。HIVに比較して、近年、慢性のB型肝炎ウイルス感染に対して唯一認可された療法があり、これはインターフェロンである。ラミブジン、ファムシクロビル、ロブカビルおよびアデフォビルを含む他の薬物が、現在、臨床試験下にある。しかし、多くの研究では、ほとんどの患者が、治療終了後に再発し、そして薬物に対する耐性を発現することが分かった。

【0006】

耐性の発現は、近年、HIVおよびHBV感染の治療における主要な関心事になっている。耐性は、通常、使用されている薬物が、ウイルス複製を完全に停止させる十分な力をもたない場合に起きる。もしウイルスが、薬物存在下で完全に再生できる場合は、ウイルスは、変異と呼ばれるその構造上の変化を起こす機会をもつ結果、薬物にも拘わらずウイルスを再生できることが分かっている。一旦、変異が起きれば、次に、ウイルスは阻害されずに増殖し、そして直ぐに、個体におけるこのウイルスの有力株になる。薬物は、新しい株に対して次第に弱くなる。また、交差耐性に対する懸念が増大しつつある。交差耐性は、変異が惹起する1つの薬物に対する耐性が、また、その他に対しても耐性を惹起する場合に起きる。いくつかの研究は、2種の薬物を併用することが、どちらかの薬物が単独

で使用される場合に較べて、1つもしくは両薬物に対する耐性の出現を遅延することを証明した。他の研究は、3種薬物組み合わせ物が、さらに一層この恩典を拡大することを示唆している。結果として、多くの人々は、耐性を防止するか、または少なくとも遅延する最良の方法が、多剤併用療法を使用することであると信じている。

【0007】

HCV感染に対して現在利用しうる唯一の治療は、インターフェロン- α (IFN- α) である。しかしながら、異なる臨床研究によれば、治療された患者の70%のみが、血清中のアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルを正常化し、これらの応答者の35%~45%が再発している。一般に、長期投与された患者の20%~25%が、IFNに対して応答するだけである。しかしながら、試験的な研究では、IFN+リバビリン (RIBA) による併用療法が、大多数の患者において持続性応答をもたらすことが示唆された。HCVの種々の遺伝子型は、IFN療法に対して異なって応答し、遺伝子型1bが、2および3型よりもIFN療法に対して、より耐性である。

【0008】

かくして、ウイルス感染に対して有効な治療的および予防的非ヌクレオシド薬剤へのニーズが残されている。したがって、本発明の目的は、哺乳類におけるウイルス複製を阻害する方法を提供することである。また、本発明の目的は、哺乳類においてウイルス複製を阻害するために有用な化合物および製薬組成物を提供することである。

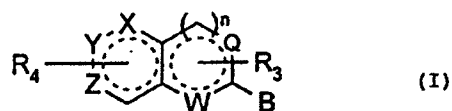
【0009】

発明の概要

1つの態様では、本発明は、式(I)：

【0010】

【化16】



【0011】

{式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；

X、YおよびZの1つは、NもしくはNR₅であり、一方、他の2つは、独立し

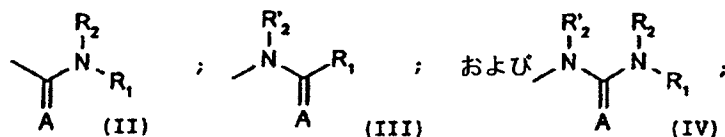
て、CH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、N、NR₅、OもしくはSから選ばれ；

Bは、

【0012】

【化17】



【0013】

からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、O、NもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル) により場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル、；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；

R₂およびR₂は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；そして

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシによって置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環)；から選ばれる；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル)、C₂₋₆ アルケニル、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環)；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはC₁₋₆ アシルであり；そして

nは、0、1もしくは2である}

の化合物の抗ウイルス量を哺乳類に投与することを含んでなる該哺乳類においてサイトメガロウイルス(CMV)以外のウイルス複製を阻害する方法を提供する

。

【0014】

本発明のなおその他の態様では、QがS、O、NおよびNR₅から選ばれる式(I)による、ウイルス(CMVを含む)阻害化合物およびそれらの製薬的に許容しうる塩が提供される。

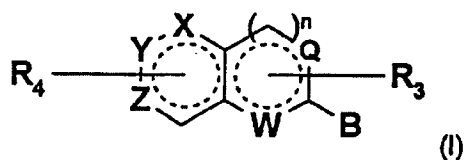
【0015】

発明の詳細な記述

1つの態様では、本発明は、式(I)：

【0016】

【化18】



【0017】

[式中、W、X、Y、Q、Z、B、R₁～R₄およびnは、本明細書で定義されている]

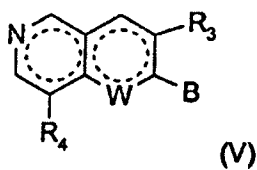
の化合物の複製阻害量を哺乳類に投与することを含んでなる、該哺乳類においてウイルス複製を阻害する方法を提供する。

【0018】

本発明のなおその他の態様では、式(V)：

【0019】

【化19】



【0020】

[式中、B、W、R₃およびR₄は、本明細書で定義されている]

による、ウイルス複製阻害化合物およびそれらの製薬的に許容しうる塩が提供さ

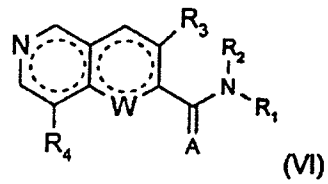
れる。

【0021】

本発明のなおその他の態様では、式(VI)：

【0022】

【化20】

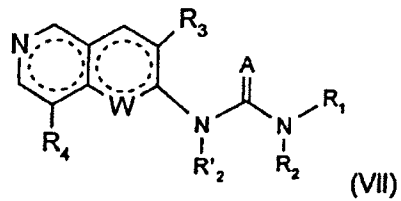


【0023】

または

【0024】

【化21】



【0025】

[式中、A, W, R₁, R₂, R₃およびR₄は、本明細書で定義されている]

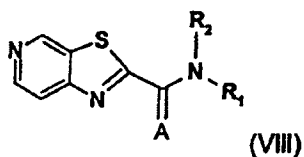
による、ウイルス複製阻害化合物およびそれらの製薬的に許容しうる塩が提供される。

【0026】

本発明のなおその他の態様では、式(VIII)：

【0027】

【化22】



【0028】

[式中、A、R₁およびR₂は、以下に定義されている]

による、ウイルス阻害化合物およびそれらの製薬的に許容しうる塩が提供される。

【0029】

本明細書を通して使用される用語「アルキル」は、直鎖もしくは分枝であってもよい飽和炭素鎖を指す。同様に用語「アルケニル」は、直鎖もしくは分枝炭素鎖であるが、不飽和炭素原子を組み入れている。しかしながら、便宜的には、用語「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「アシル」、「アシルオキシ」および「アルコシカルボニル」は、飽和もしくは不飽和のいずれかであり、そしてまた、直鎖もしくは分枝であってもよい鎖を指す。指示される場合は、いずれも上記鎖は、種々の置換基を有してもよい。別に特定されなければ、1種以上の置換基が存在してもよいと理解される。

【0030】

用語「炭素環」は、飽和もしくは不飽和である環式炭素鎖もしくは環を指す。「複素環」は、炭素の代わりに、N、OおよびSから選ばれるヘテロ原子を組み入れている環である。不飽和の炭素環および複素環は、芳香族、すなわちフェニルもしくはナフチルのようなアリールか、またはピリジンもしくはキノリンのようなヘテロアリールであってもよい。指示される場合、いずれも上記環は、種々の置換基を有してもよい。別に特定されなければ、1種以上の置換基が存在してもよいと理解される。

【0031】

用語「アリール」は、炭素原子6～16個の不飽和炭素環式環である。「ヘテロアリール」は、炭素原子の代わりに、N、OおよびSから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を組み入れている炭素原子6～16個の不飽和炭素環式環であ

る。

【0032】

用語「アミノ」は、第1級アミン、すなわち NH_2 、第2級アミン、すなわち NHR 、または第3級アミン、すなわち $\text{N}(\text{R})_2$ （この場合、 R は C_{1-4} アルキルである）を包含する。また、用語では、 NH_3^+ のような第4級アミンも包含される。

【0033】

本発明の方法において、ウイルスの複製は、先に示されたような式(I)，(V)，(VI)，(VII)および(VIII)の化合物を投与することによって阻害されるが、この場合：

W は、 CH ， CR_3 ， CH_2 ， $\text{C}=\text{O}$ ， CHR_3 ， N および NR_5 から選ばれ；そして X ， Y および Z の1つは、 N もしくは NR_5 であり、一方、他の2つは、独立して、 CH ， CR_4 ， CH_2 ， $\text{C}=\text{O}$ および CHR_4 から選ばれる。本発明のヘテロ二環式化合物は、飽和、不飽和もしくは一部不飽和であってもよく、そして W ， X ， Y および Z は、各条件について適当な原子価をもつと理解されるであろう。例えば、環が不飽和である場合は、 W は、 N ， CH もしくは CR_3 であってもよい。そして反対に、環が飽和である場合は、 W は、 CH_2 ， $\text{C}=\text{O}$ ， CHR_3 ， NH もしくは NR_5 であってもよい。同じ原則が、 X ， Y および Z についても適合する。

【0034】

好適な実施態様では、 n は1である。

【0035】

好適な実施態様では、 W は、 N もしくは NR_5 である。

【0036】

好適な実施態様では、 X は、 N もしくは NR_5 であり、一方、 Y および Z は、独立して、 CH ， CR_4 ， CH_2 ， $\text{C}=\text{O}$ もしくは CHR_4 である。

【0037】

好適な実施態様では、 Y は、 N もしくは NR_5 であり、一方、 X および Z は、独立して、 CH ， CR_4 ， CH_2 ， $\text{C}=\text{O}$ もしくは CHR_4 である。

【0038】

好適な実施態様では、Zは、NもしくはNR₅であり、一方、XおよびYは、独立して、CH、CR₄、CH₂、C=OもしくはCHR₄である。

【0039】

好適な実施態様では、Qは、CH、CHR₅である。

【0040】

好適な実施態様では、Qは、S、O、NもしくはNR₅である。

【0041】

好適な実施態様では、W、X、YおよびZを組み込んでいるヘテロ二環式環は、不飽和である。

【0042】

特に好適な実施態様では、WおよびYは、独立して、NもしくはNR₅であり、一方、XおよびZは、独立して、CH、CR₄、CH₂、C=OもしくはCHR₄である。

【0043】

特に好適な実施態様では、WおよびYは、両方Nであり、一方、XおよびZは、CHもしくはCR₄であり、そしてヘテロ二環式環は、不飽和である。

【0044】

もっとも好適な実施態様では、WおよびYは、両方Nであり、一方、XおよびZは、CHもしくはCR₄であり、ヘテロ二環式環は、不飽和であり、そしてnは1であり。それによって1, 6-ナフチリジン環を形成する。

【0045】

特に好適な実施態様では、Yは、NもしくはNR₅であり、Wは、CHもしくはCR₄であり、一方、XおよびZは、独立して、CH、CR₄、CH₂、C=OもしくはCHR₄である。

【0046】

特に好適な実施態様では、Yは、Nであり、Wは、CHもしくはCHR₄であり、一方、XおよびZは、CHもしくはCR₄であり、そしてヘテロ二環式環は、不飽和である。

【0047】

もっとも好適な実施態様では、Yは、Nであり、Wは、CH₂であり、一方、XおよびZは、CHもしくはCR₄であり、そしてX、YおよびZを含有する左の複素環式環は、不飽和であり、Qは、CH₂であり、そしてnは1であり、それによってジヒドロイソキノリン環を形成する。

【0048】

その他のもっとも好適な実施態様では、WおよびYは、両方NもしくはNR_sであり、一方、XおよびZは、CHもしくはCR₄であり、そしてX、YおよびZを含有する左の複素環式環は、不飽和であり、Qは、Sであり、そしてnは0であり、それによってチアゾロ [5, 4-c] ピリジン環を形成する。

【0049】

好適な実施態様では、Aは、Oである。

【0050】

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル、；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

ル)により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) ;

から選ばれる。

【0051】

好適な実施態様では、R₁は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシにより場合によっては置換されている6員のアリアルもしくはヘテロアリアルもしくはシクロアルキル環によって置換されているC₂₋₆ アルケニル; C₁₋₆ アルキルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル; およびハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコシカルボニルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルキルにより、場合によっては置換されている6員のアリアルもしくはヘテロアリアル環に縮合されたC₃₋₇ シクロアルキルである。

【0052】

別の実施態様では、R₁は、OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコシカルボニル) により、場合によっては置換されている不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) である。

【0053】

特に好適な実施態様では、R₁は、ヒドロキシ; アミノ、特にNH₂もしくはNH₃⁺; C₁₋₄ アルキル、特にメチル; ハロゲン、特にフルオロ、クロロもしくはブロモ; C₁₋₄ アルコキシ、特にメトキシもしくはエトキシ; C₁₋₄ アルコシカルボニル、特にメトシカルボニル; C₁₋₄ アルキルチオ、特にメチルチオ; C₁₋₄ ハロ置換アルキル、特にフルオロメチルから選ばれる置換基1もしくは2個により、場合によっては置換されているベンジル、ピリジニルメチルもしくはシクロヘキシルメチルである。より特に好適には、環の2, 3, 5もしくは6位において、もっとも好ましくは2および/または6位において、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、メトシカルボニル、メチ

ルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 NH_2 もしくは $\text{NH}_3^+ \text{C}1^-$ により、場合によっては一もしくは二置換されているベンジルである。より一層好適な実施態様では、 R_1 は、2位において、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチルもしくは $\text{NH}_3^+ \text{C}1^-$ により、場合によっては置換されているベンジルである。

【0054】

その他の特に好適な実施態様では、 R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオもしくは C_{1-4} ハロ置換アルキルから選ばれる置換基1もしくは2個により、場合によっては置換されているフェニルにより置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。より特に好適には、 C_{3-7} シクロアルキルは、シクロプロピルである。

【0055】

その他の特に好適な実施態様では、 R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオもしくは C_{1-4} ハロ置換アルキルから選ばれる置換基1もしくは2個により、場合によっては置換されているフェニルに縮合された C_{3-7} シクロアルキルである。より特に好適には、 C_{3-7} シクロアルキルは、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルである。

【0056】

R_2 および R_2 は、独立して、 H 、 C_{1-4} アルキルであるか、または R_1 および R_2 は、一緒になって、 C_{6-10} アリールもしくはヘテロアリールに場合によっては縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成する。好適な実施態様では、 R_2 は、 H もしくはメチル、もっとも好ましくは H である。
 R_2 は、 H もしくはメチル、もっとも好ましくは H である。

【0057】

その他の好適な実施態様では、 R_2 は、 R_1 と一緒に、 C_{6-10} アリールもしくはヘテロアリールに場合によっては縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成する。適当な5もしくは6員複素環は、ピペリジン

、ピペラジン、モルホリン、ピロール、ピラゾールおよびイミダゾールを含む。

これらは、C₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されて適当な二環式環、例えばインドール、プリン、ベンズイミダゾール、キノリンもしくはイソキノリンを生成してもよい。

【0058】

好ましくは、R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル)、およびOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) から選ばれ；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル) C₂₋₆ アルケニルから選ばれる。X、YおよびZを組み込んでいる環は、置換基R₄ 1～4個により置換されていてもよく、一方、Wを組み込んでいる環は、置換基R₃ 1～3個により置換されていてもよいことが考えられる。

【0059】

好ましくは、R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル) から選ばれる。

【0060】

R₃およびR₄は、独立して、OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) である。

【0061】

別の実施態様では、R₃およびR₄は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシにより場合によっては置換されている6員のアリールもしくはヘテロアリールもしくはシクロアルキル環である。

【0062】

別の実施態様では、R₄は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシにより場合によっては置換されている6員のアリールもしくはヘテロアリールもしくはシクロアルキル環である。さらなる実施態様では、R₄は、6員ヘテロアリールである。さらなる実施態様では、R₄は、ピリジルである。

【0063】

好適な実施態様では、H；OH；ハロゲン、特にフルオロもしくはクロロ；およびC₁₋₄アルコキシ、特にメトキシもしくはエトキシから選ばれるR₃置換基1個が存在する。より好ましくは、R₃は、H、クロロ、ヒドロキシもしくはメトキシ、もっとも好ましくはHである。

【0064】

好適な実施態様では、R₄は、H、ハロゲン、アミノ、OH、場合によってはOH、ハロゲンもしくはアミノにより置換されているC₁₋₆（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル）から選ばれる。好ましくは、R₄置換基1もしくは2個が存在し、そしてもっとも好ましくは、R₄置換基1個が存在する。

【0065】

より好適な実施態様では、R₄は、アミノである。

【0066】

より好適な実施態様では、R₄は、C₁₋₄アミノアルキルである。

【0067】

より好適な実施態様では、R₄は、OHである。

【0068】

より好適な実施態様では、R₄は、ハロゲンである。

【0069】

より好適な実施態様では、R₄は、メトキシである。

【0070】

より好適な実施態様では、R₄は、ビニルである。

【0071】

もっとも好適な実施態様では、R₄は、Hである。

【0072】

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシ
によって置換されているC₁₋₆ アルキルもしくはアシルである。

【0073】

好適な実施態様では、R₅は、Hである。

【0074】

好適な実施態様では、R₅は、C₁₋₄ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0075】

好適な実施態様では、R₅は、アミノによって置換されているC₁₋₄ アルキル、
より好ましくは、NH₂によって置換されているメチルもしくはエチルである。

【0076】

好適な実施態様では、R₅は、C₁₋₄ アシル、より好ましくはエタノイルである

。

【0077】

好適な実施態様では、R₅は、アミノによって置換されているC₁₋₄ アシル、よ
り好ましくは、NH₂によって置換されているエタノイルである。

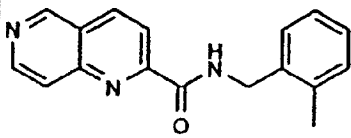
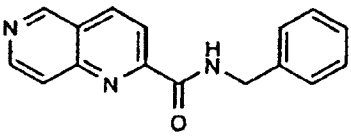
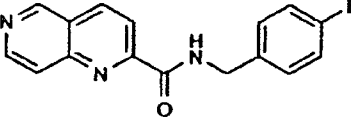
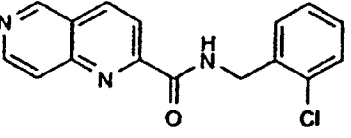
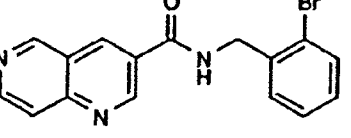
【0078】

本発明の好適な化合物は、表1におけるそれらを包含する。

【0079】

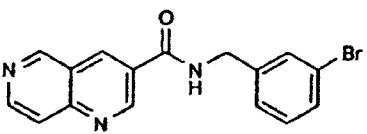
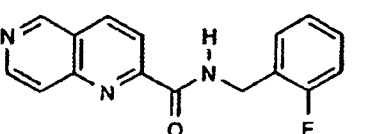
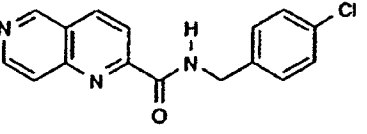
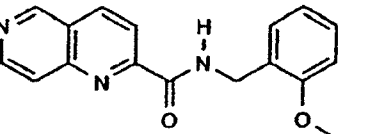
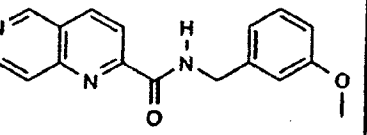
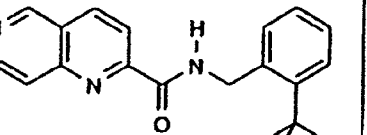
【表1】

表1

No.	構造	名称
#1		N-(2-メチルフェニル)-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；
#2		N-フェニル-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；
#3		N-(4-ブロモフェニル)-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；
#4		N-(2-クロロフェニル)-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；
#5		N-(2-ブロモフェニル)-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；

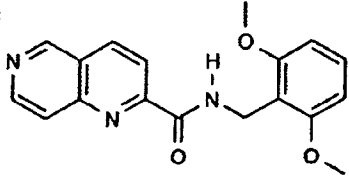
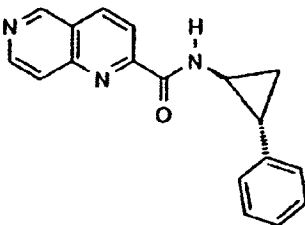
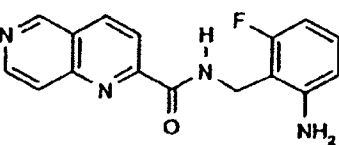
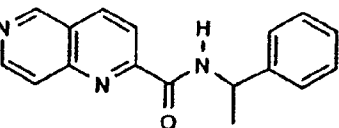
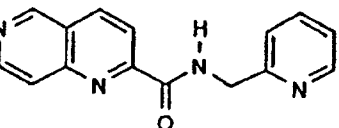
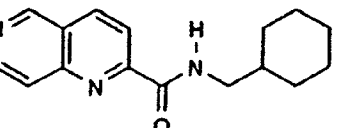
【0080】

【表2】

No.	構造	名称
#6		N-(3-ブロモフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#7		N-(2-フルオロフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#8		N-(4-クロロフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#9		N-(2-エチルオキシフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#12		N-(3-メトキシフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#13		N-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド；

【0081】

【表3】

No.	構造	名称
#14		N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2- (1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#15		[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニルシクロプロピル) アミド；
#16		N-(2-フルオロ-5-アミノベンジル)-2- (1.6)ナフチリジンカルボキサミド；
#17		[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニルエチル)アミド；
#18		[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)アミド；
#19		[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシルメチルアミド；

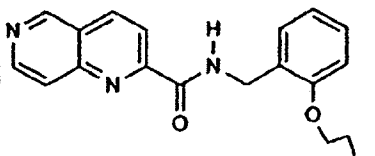
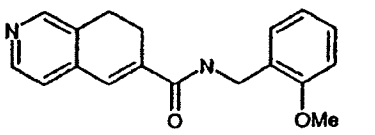
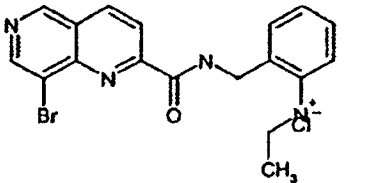
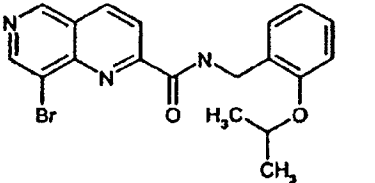
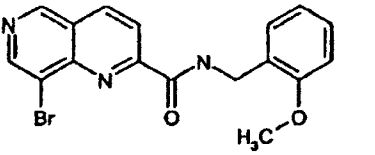
【0082】

【表4】

No.	構造	名称
#20		(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イルメタン；
#21		N-(2-メチルチオフェンシル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；
#22		N-(2-ヒドロキシフェンシル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；
#23		N-(2-メトキシカルボニルフェンシル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；
#24		(1,6)ナフチリジン-2-カルボクシ酸アリルアミド；
#25		N-(2-メトキシフェンシル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

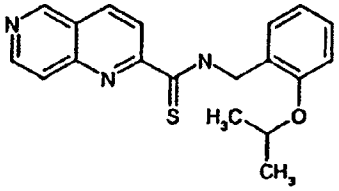
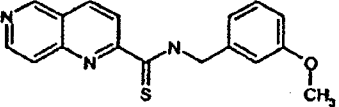
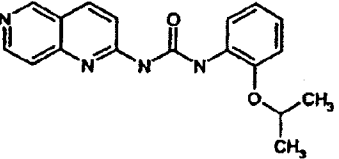
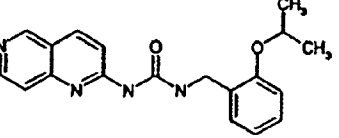
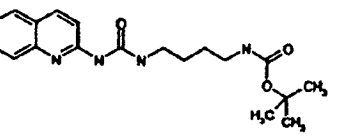
【0083】

【表5】

No.	構造	名称
#26		N-(2-エトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；
#32		7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド；
#33		8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；
#34		8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；
#35		8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン)；

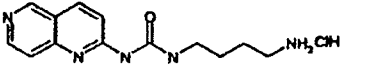
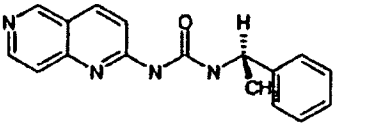
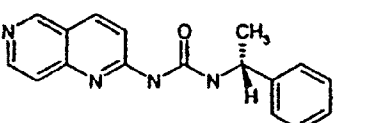
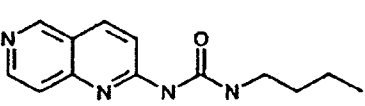
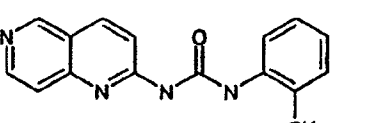
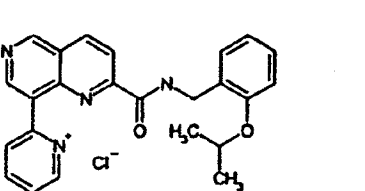
【0084】

【表6】

No.	構造	名称
#40		[1, 6] ナフチリジン-2-チオカルボニル酸 -2-イソプロポキシフェニルアミン;
#41		[1, 6] ナフチリジン-2-チオカルボニル酸 -3-メトキシフェニルアミン;
#46		1-(2-イソプロポキシフェニル)-3- [1, 6] ナフチリジン-2-イルウレア;
#47		1-(2-イソプロポキシフェニル)-3- [1, 6] ナフチリジン-2-イルウレア;
#48		1-(N-boc-4-アミノフェニル)-3- [1, 6] ナフチリジン-2-イルウレア;

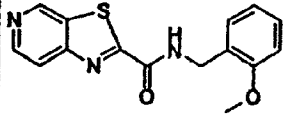
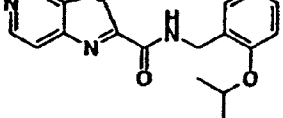
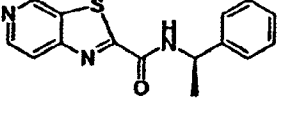
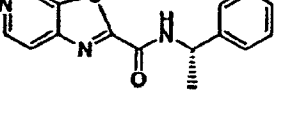
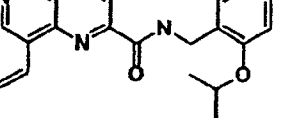
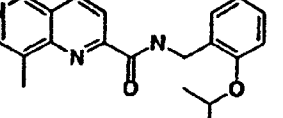
【0085】

【表7】

No.	構造	名称
#49		1-(4-アミノピリル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア塩酸塩;
#50		1-[(S)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;
#51		1-[(R)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;
#53		1-ブチル-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;
#56		1-(2-メチルフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;
#57		8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシフェニルアミン);

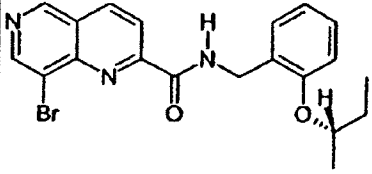
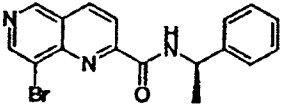
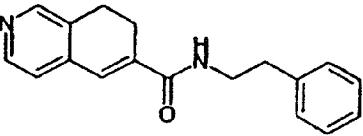
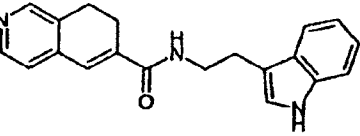
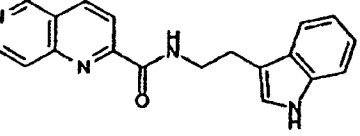
【0086】

【表8】

No.	構造	名称
#59		チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド；
#60		チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミド；
#61		チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1(R)-フェニル-エチル)アミド；
#62		チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1(S)-フェニル-エチル)アミド；
#63		8-(ヒニル)-[1,6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン；
#64		8-(メチル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン；

【0087】

【表9】

No.	構造	名称
#65		(S)-(+)-8-ブ'ロモ-[1,6] ナフチリジ'ン-2-カルボ'ン酸2 -sec-ブ'トキシベン'ジ'ルアミト';
#66		8-ブ'ロモ-[1,6] ナフチリジ'ン-2- カルボ'ン酸(1-フェニ'ル-エチ'ル)-アミト';
#67		7,8-ジ'ヒド'ロ-イソキノリ'ン-6- カルボ'ン酸フェ'ニ'ル-アミト';
#68		7,8-ジ'ヒド'ロ-イソキノリ'ン-6- カルボ'ン酸[2-(1H-インド'ル- 3-イル)-エチ'ル]-アミト';
#69		[1,6] ナフチリジ'ン-2-カルボ'ン酸 [2-(1H-インド'ル-3-イル)-エチ'ル] -アミト';

【0088】

本発明のより好適な化合物は、

化合物#2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#4 N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#12 N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#19 [1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド；

化合物#24 (1.6) ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド (PFC-029)；

化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1.6) ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#26 N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1.6] ナフチリジン-2-カルボキサミド；

化合物#28 [1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

化合物#31 [1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド；

化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド；

化合物#33 8-ブロモ-[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；

化合物#35 8-ブロモ-[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン)；

化合物#36 8-クロロ-[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#40 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#43 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシベンジルアミド；

化合物#46 1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イルウレア；

化合物#47 1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イルウレア；

化合物#51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1.6] ナフ

チリジン-2-イル-ウレア；

化合物#59 チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-メ
トキシベンジルアミド；

化合物#60 チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-イ
ソプロポキシベンジルアミド；

化合物#61 チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(R
)-フェニル-エチル)アミド；

化合物#62 チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(S
)-フェニル-エチル)アミド；

化合物#63 8-(ビニル)-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸
2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#64 8-(メチル)-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸
2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#65 (S)-(+)-8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2
-カルボン酸2-sec-ブトキシベンジルアミド；

化合物#66 8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1
-フェニル-エチル)-アミド；

化合物#67 7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチ
ル-アミド；

化合物#68 7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸[2-(
1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド；および

化合物#69 [1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(1H-イ
ンドル-3-イル)-エチル]-アミド；

を包含する。

【0089】

本発明のもっとも好適な化合物は、

化合物#26 N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1, 6]ナフチリ
ジン-2-カルボキサミド；

化合物#32 7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メト

キシベンジルアミド；

化合物#33 8-ブロモ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；

化合物#36 8-クロロ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#40 [1.6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#43 [1.6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシベンジルアミド；

化合物#46 1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1.6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#47 1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1.6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1.6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#59 チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド；

化合物#60 チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミド；

化合物#61 チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(R)-フェニル-エチル)アミド；

化合物#62 チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸(1(S)-フェニル-エチル)アミド；

化合物#63 8-(ビニル)-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#64 8-(メチル)-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#65 (S)-(+)-8-ブロモ-[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-sec-ブトキシベンジルアミド；

化合物#66 8-プロモ- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニル-エチル) -アミド;

化合物#67 7, 8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド;

化合物#68 7, 8-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸 [2- (1H-インドル-3-イル) -エチル] -アミド; および

化合物#69 [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 [2- (1H-インドル-3-イル) -エチル] -アミド;
を包含する。

【0090】

さらなる好適な実施態様では、本発明の化合物は、

化合物#26 N- (2-プロポキシベンジル) -2- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物#32 7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド;

化合物#46 1- (2-イソプロポキシ-フェニル) -3- [1. 6] ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#59 チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド;

化合物#60 チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミド;

化合物#61 チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (R) -フェニル-エチル) アミド;

化合物#62 チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (S) -フェニル-エチル) アミド;

化合物#63 8- (ビニル) - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#64 8- (メチル) - [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#66 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル)-アミド;

化合物#67 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチル-アミド;および

化合物#68 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸[2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド;

を包含する。

【0091】

本発明の化合物は、有機化学の技術分野における熟練者には既知である慣用の製造段階および回収方法を用いて合成することができる。AがOである場合の式(VI)の化合物を製造するための好適な合成経路は、式aのカルボン酸中間体をスキーム1の式bのアミノ中間体とカップリングさせることが必要である。反応は、アミド結合形成のための適当な条件下、すなわちEDCもしくはdCCのような適当なカップリング剤の存在下で行われて、式(VI)の最終化合物を生成するであろう。反応は、スキーム1において具体的に説明される。

【0092】

OとしてAをもつ式(VI)の化合物は、それをLawesson試薬のような加硫剤と反応させることによって、SとしてAをもつ式(VI)の化合物に転化できる。Lawesson試薬の使用は、当該技術分野において周知である(例えば、Synthesis, 941(1979); Tetrahedron, 35, 2433(1979); および Tet. Lett., 21, 4061(1980) 参照)。

【0093】

式(VII)の二環式化合物を製造するための好適な合成経路は、式cの二環式アミノ中間体をアミド部分dとカップリングさせることが必要である。この反応は、スキーム2において具体的に説明される。反応は、適当な溶媒中、《ウレア》結合形成のための適当な条件下で行われて、式(VII)の化合物を生成するであろう。窒素上へのR₂置換基の導入は、当該技術分野において既知の方法を用いて実施することができる。化合物(VII)のウレア結合は、また、その

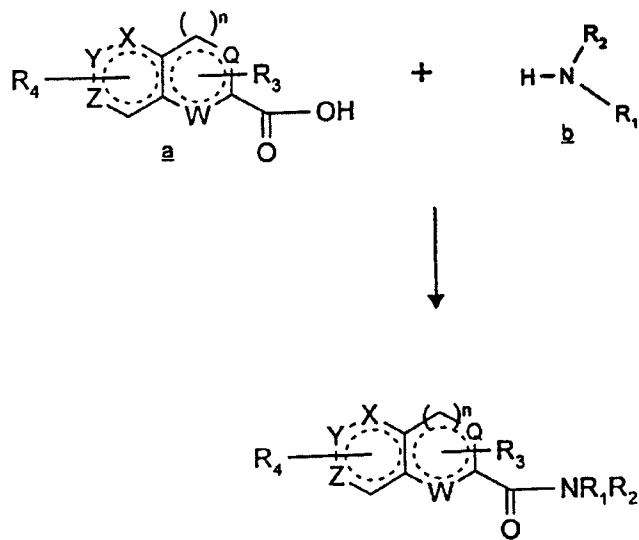
化合物を前記チオ化剤と反応させることによってチオウレアに転化できる。

【0094】

スキーム1

【0095】

【化23】



【0096】

[式中、X、Y、Z、R₁～R₄およびnは、先に定義されたとおりである]

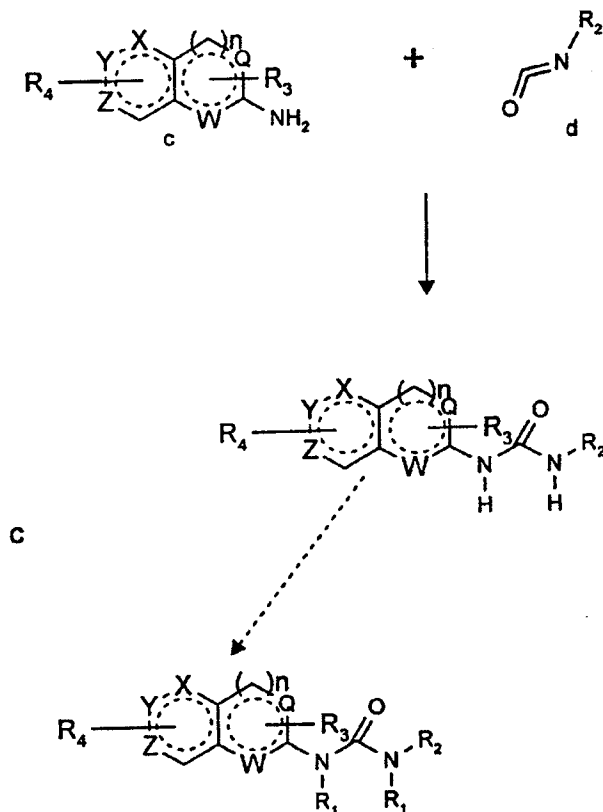
中間体 a、b および c は、市販品から得ることができる、例えば、2-カルボキシ [1, 6] ナフチリジン (Peakdale Fine Chemicals, Glossop, Derbyshire UK, PFC-027) ; 6, 7-ジブromo-4-ヒドロキシ [1, 5] ナフチリジン-2-カルボン酸 (Pomorski et al Roczn. Chem., 1974, 48 (2) : 321) ; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (Abe et al Tet. Lett., 1977, 9 : 735)。さもないければ、また中間体 a、b および c は、確立された合成技術にしたがって製造されてもよい。

【0097】

スキーム2

【0098】

【化24】



【0099】

式(VIII)による化合物チアゾロ[5,4-c]ピリジンは、確立された有機化学技術を用いて合成されてもよい。例えば、合成スキームは、Katner et al (1990) J. Heterocycl. Chem. 27 (3) : 563に記述される。

【0100】

ある種の置換基が、合成工程中の保護と、続く脱保護に必要であることは理解されるであろう。例えば、R₃もしくはR₄がヒドロキシルである場合は、アルコキシもしくはエステルへの転化によってそれを保護し、そして続いて脱保護することが必要であろう。他の置換基のための保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Greene and Wuts, John Wiley & Sons, Ne

w York, 1991に記述されている。

【0101】

置換基に応じて、式Iの化合物は、1個以上のキラル中心を含有してもよく、かくして多数の異なる異性体、光学異性体（すなわち鏡像異性体）およびラセミ混合物を含むそれらの混合物の形態において存在することは、当業者によって評価されるであろう。そのような異性体、鏡像異性体およびラセミ混合物を含む混合物のすべては、本発明の範囲内に包含される。

【0102】

本発明の方法によれば、式（I）の化合物は、ウイルスの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。特に、獲得性免疫不全症候群（AIDS）の病原因子であることが知られているHIVウイルス。式（I）の化合物により阻害される他のウイルスは、限定されるものではないが、HSV-1（単純ヘルペスウイルス1型）、HSV-2（単純ヘルペスウイルス2型）、HBV（B型肝炎ウイルス）、HCV（C型肝炎ウイルス）、HPV（ヒト乳頭腫ウイルス）、インフルエンザA、インフルエンザB、RSV（呼吸シンシチアウイルス）、RV（ライノウイルス）、AV（アデノウイルス）、パラインフルエンザウイルスおよびサイトメガロウイルス（CMV）を含む。

【0103】

好適な実施態様では、式（I）の化合物は、HIVウイルスの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0104】

好適な実施態様では、式（I）の化合物は、B型肝炎ウイルスの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0105】

好適な実施態様では、式（I）の化合物は、C型肝炎ウイルスの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0106】

好適な実施態様では、式（I）の化合物は、HSV-1（単純ヘルペスウイルス1型）もしくはHSV-2（単純ヘルペスウイルス2型）の複製を阻害するか

、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0107】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、インフルエンザAの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0108】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、インフルエンザBの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0109】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、RSV(呼吸シンシチアウイルス)の複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0110】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、RV(ライノウイルス)の複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0111】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、AV(アデノウイルス)の複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0112】

好適な実施態様では、式(I)の化合物は、パラインフルエンザウイルスの複製を阻害するか、または細胞変性効果を減少するために、哺乳類に投与される。

【0113】

さらにまた、式(I)の化合物は、核因子 κ B(NF κ B)シグナル伝達経路と相互作用する。その結果、式(I)の化合物は、NF κ Bの転写制御下で腫瘍壊死因子(TNF α)もしくは他のサイトカインによって仲介される症状を治療するために使用されてもよい。症状は、急性および慢性炎症病、例えば類リウマチ関節炎、骨関節炎、Krohn病、大腸炎および敗血症性ショックを含む。

【0114】

さらに、ウイルス複製を阻害することができる有効用量の式(I)の化合物および製薬的に許容しうる塩が、ラミブジン、ヒドロキシメチルー4-(シトシン

-1'-イル)-1, 3-オキサチオラン、FTC、AZT、d4T、ネビラピ
 ン、DMP-226、ネルフィナビル、インジナビル、デラビルジン、9-〔
 (2-ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル〕グアニン、2-
 アミノ-9-〔(2-ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル〕
 アデニン、MKC-442、1592U89 (アバカビル)、141W94、M
 K-639、インジナビル、サクィナビル、リトナビル、TIBO、HEPT、
 BHAP、 α -APA、TSAO、カラノリデス、L-697, 661、2',
 3'-ジデオキシシチジン (ddC)、2', 3'-ジデオキシアデノシン、2'
 ', 3'-ジデオキシイノシン (ddI)、3'-デオキシチミジン、2', 3'
 '-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジンおよび2', 3'-ジデオキ
 シ-2', 3'-ジデヒドロシチジンおよびリバビリン；非環式ヌクレオシド、
 例えばアシクロビル、ガンシクロビル；インターフェロン、例えば α -、 β -お
 よび γ -インターフェロン；グルクロン化 (glucuronation) 阻害
 剤、例えばプロベネシド；ヌクレオシド輸送阻害剤、例えばジピリダモル；免疫
 調節因子、例えばインターロイキン11 (IL2) および顆粒球マクロファージ
 コロニー刺激因子 (GM-CSF)、エリトロポイエチン、アンプリゲン、チモ
 モジュリン、チモペンチン、フォスカルネット；グリコシル化阻害剤、例えば2
 -デオキシ-D-グルコース、カスタノスペルミン、1-デオキシノジリマイシ
 ン；およびCD4受容体へのHIV結合の阻害剤、例えば可溶性CD4、CD4
 フラグメント、CD4-ハイブリッド分子およびHIVアスパルチルプロテアー
 ゼの阻害剤、例えばL-735, 524からなる群から選ばれる第2の抗ウイル
 ス剤との組み合わせにおいて使用されてもよい。

【0115】

また、本発明は、製薬的に許容しうるキャリアーもしくはアジュバントおよび
 哺乳類においてウイルス複製を阻害するのに有効な式(I)の化合物量を含んで
 なる抗ウイルス組成物を提供する。各キャリアー、希釈剤もしくはアジュバント
 の割合は、標準製薬実施にしたがって化合物の溶解度および化学的性質、ならび
 に投与経路によって決定される。

【0116】

ウイルス複製阻害組成物は、経口、肛門内、鼻内、局所（口腔および舌下を含む）、腔内もしくは非経口（筋肉内、皮下および静脈内を含む）投与のために適当であるか、または吸入もしくは吹入による投与のために適当な形態における組成物を含む。製剤は、適当であれば、便宜的に、分割用量単位において存在してもよく、そして製剤学の技術分野において周知のいかなる方法によっても製造することができる。すべての方法は、活性化化合物を液状キャリアーもしくは粉碎された固形キャリアーもしくは両方と混合し、次いで、必要ならば、生成物を所望の製剤に成形する段階を含む。

【0117】

本発明の治療的および予防的方法は、それらの化合物もしくは組成物を用いて製薬的に許容しうる方式において患者を処置する段階を含んでなる。そのような組成物は、錠剤、カプセル剤、キャプレット剤（caplets）、散剤、顆粒剤、ロジンジ剤（lozenges）、坐剤、再調合されうる散剤、または液状製剤、例えば経口もしくは無菌非経口液剤もしくは懸濁剤の形態において存在してもよい。

【0118】

また、AがOである式（VII I）の化合物は、CMV感染の結果としての網膜炎を治療するために眼内移植物を介して投与されてもよい。特に、これらの化合物は、長期間にわたって眼内に放出されるポリマーに基づく移植物中に包埋されてもよい。

【0119】

一貫した投与を得るために、本発明の組成物は、単位用量の形態で存在することが好適である。経口投与のための単位用量形態は、錠剤およびカプセル剤であってもよく、そして慣用の添加物を含有してもよい。例えば、結合剤、例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビトールもしくはポリビニルピロリドン；賦形剤、例えば乳糖、蔗糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば澱粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウム澱粉グリコレートもしくは微結晶セルロース；または製薬的許容しうる湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム。

【0120】

化合物は、非経口的に注射されてもよい；これは、筋肉内、静脈内もしくは皮下である。非経口投与では、化合物は、他の溶質、例えば溶液を等張にさせるのに十分な食塩もしくはグルコースを含有する無菌液剤の形態で使用されてもよい。非経口的に投与される有効成分量は、約0.01～250mg/kg/day、好ましくは約1～10mg/kg/day、より好ましくは約0.5～30mg/kg/day、よりもっとも好ましくは約1～20mg/kg/dayであろう。

【0121】

化合物は、経口的に、適当な添加物、例えば澱粉、乳糖、白糖などを含有する錠剤、カプセル剤もしくは顆粒剤の形態で投与されてもよい。化合物は、経口的に、着色剤および／または着香剤を含有してもよい液剤の形態で投与されてもよい。化合物は、また、各有効成分が、糖もしくはコーンシロップ、着香剤および染料と混合され、次いで十分に脱水されて固形形態に圧縮するために適当な混合物にされているトローチ剤もしくはロジンジ剤の形態で、舌下に投与されてもよい。経口的に投与される有効成分量は、特定の化合物の生物学的利用能に依存するであろう。

【0122】

固形経口組成物は、混合、充填、打錠もしくは類似の慣用の方法によって製造されてもよい。反復される混合操作は、大量の賦形剤を用いるそれらの組成物中に有効成分を分散するために使用されてもよい。そのような操作は、もちろん、当該技術分野において慣用のものである。錠剤は、通常の製薬実施においては周知の方法にしたがって、特に腸溶性皮膜を用いて剤皮を施されてもよい。

【0123】

経口液状製剤は、乳剤、シロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で存在するか、または使用前に水もしくは他の溶剤により再調合するために乾燥製品として提供されてもよい。そのような液状製剤は、慣用の添加物を含有しても、しなくてもよい。例えば、懸濁剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステア

リン酸アルミニウムゲルもしくは水素化食用油；乳化剤、例えばソルビタンモノオレエートもしくはアラビヤゴム；非水性溶剤（食用油を含んでもよい）、例えばアーモンド油、分溜ヤシ油、そしてグリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコールおよびエチルアルコールからなる群から選ばれる油性エステル；保存剤、例えばソルビン酸のパラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸 n-プロピルもしくはパラヒドロキシ安息香酸 n-ブチル；および所望ならば、慣用の着香もしくは着色剤。

【0124】

非経口投与のためには、液体単位製剤が、ペプチドおよび無菌溶剤を利用することによって製造されてもよく、そして用いられる濃度に応じて、溶剤中に懸濁されても溶解されてもよい。溶液の場合は、適当なバイアルもしくはアンプルに充填し、続いて運搬もしくは保存包装を密閉する前に、化合物が、注入および濾過滅菌されてもよい。アジュバント、例えば局所麻酔薬、保存剤もしくは緩衝剤が、使用前に溶剤中に溶解されてもよい。製薬組成物の安定性は、バイアルに充填した後、組成物を凍結し、そして水を真空下で除去する（例えば、組成物を凍結乾燥することによって増強されてもよい。非経口懸濁剤は、実質的に同様の方式で製造されてもよいが、ペプチドが、溶解されるよりも、むしろ溶剤中に懸濁されねばならず、そしてさらに滅菌が、濾過によって達成されない点が異なる。しかしながら、化合物は、無菌溶剤中にそれを懸濁する前にエチレンオキシドに曝露することによって滅菌されてもよい。界面活性もしくは湿潤化溶液は、化合物の均一な分散を容易にするために、組成物中に含有されるのが得策であろう。皮膚への局所投与のためには、本発明による化合物は、軟膏剤、クリーム剤もしくはローション剤か、または経皮パッチ剤として製剤化されてもよい。軟膏剤およびクリーム剤は、例えば、適当な粘稠化および／またはゲル化剤の添加された水性もしくは油性基剤とともに製剤化されてもよい。ローション剤は、水性もしくは油性基剤とともに製剤化されてもよく、そしてまた、一般に、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、粘稠化剤もしくは着色剤を含有するであろう。

【0125】

本発明の製薬組成物は、ウイルス複製阻害量の式（I）の化合物および製薬的に許容しうるキャリアー、希釈剤もしくはアジュバントを含んでなる。典型的には、それらは、使用される投与方法に応じて、有効成分約0.1重量%～約99重量%、好ましくは約10重量%～約60重量%を含有する。

【0126】

ウイルス複製阻害量は、ウイルス複製の進行を遅くさせるか、または該化合物の投与がなければ起きるであろうウイルスの負荷量（load）を減少するために要求される有効成分の量である。あるいは、それは、進行を遅らせるか、またはウイルス感染により生じる症候の重篤度を軽減するかそれを除去するのに要求される有効成分の量である。

【0127】

本発明の化合物のウイルス阻害活性は、実施例において詳細に記述されるCMVに関するプラーク減少アッセイか、または他のウイルスに関する他の標準アッセイにしたがって決定することができる。これらの特定の条件下では、抗CMV活性をもつ化合物は、IC₅₀約50μg/mlまたはそれ未満、好ましくは25μg/mlまたはそれ未満、より好ましくは10μg/mlまたはそれ未満、そしてもっとも好ましくは1μg/ml未満を示す。医者は、もっとも適当である本治療剤の用量を決定するであろう。用量は、選ばれる投与様式および特定の化合物により変わるであろう。その上、用量は、治療中の特定の患者により変わってもよい。治療において使用される化合物の用量は、ウイルス負荷量、患者の体重、化合物の相対的効力および治療する医者の判定に応じて、変わるであろう。そのような治療は、断続的もしくは連続的方式において、数週間もしくは数カ月にもわたってもよい。

【0128】

本発明の理解をさらに助けるために、次の限定されることのない実施例が提供される。

【0129】

実施例1 合成

化合物#1

N-(2-メチルベンジル)-2-[1.6]ナフチリジンカルボキサミド
0℃における無水THF(5ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸
(50mg, 0.287mmol)の攪拌混合液に、トリエチルアミン(44ml, 0.316mmol)を添加した。5分後、クロロギ酸イソプロピル(0.316ml, トルエン中1M溶液, 0.316mmol)を添加した。混合液を、0℃において20分間攪拌し、次いで、2-メチルベンジルアミン(53.4ml, 0.43mmol)を、0℃においてその混合液に添加した。得られる混合液を、放置して室温まで暖め、そして5時間室温で攪拌し、次いでCH₂Cl₂(100ml)中に希釈した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1~純EtOAc)によって白色固体として所望の生成物(29.8mg, 37%):m.p. 120-121℃を得た。

【0130】

化合物#2 N-ベンジル-2-[1.6]ナフチリジンカルボキサミド
0℃における無水THF(5ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸
(50mg, 0.287mmol)、1-ヒドロキシベンゾートリアゾール水和物(42.7mg, 0.316mmol)、ベンジルアミン(45mg, 0.42mmol)の攪拌混合液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(60.6mg, 0.316mmol)を添加した。得られる混合液を、RTで攪拌させた。20分後、DMF(2ml)を、その反応混合液に添加し、そして混合液を、室温で一夜攪拌を続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂(100ml)中に再溶解した。有機層をNaHCO₃水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1~純EtOAc)によって白色固体として所望の生成物(97mg, 99%):m.p. 113-115℃を得た。

【0131】

化合物#3

N-(2-ブロモベンジル)-2-(1.6)ナフチリジンカルボキサミド

無水DMF (5 ml) 中4-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (97.8 mg, 98%, 0.431 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (60.1 μ l, 0.431 mmol) を添加した。5分後、2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (60.6 mg, 0.316 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌放置し、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に再溶解した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に再溶解した。有機層をNaHCO₃水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 1:1 ~ 純EtOAc) によって白色固体として所望の生成物 (97 mg, 99%): m. p. 149-150°Cを得た。

【0132】

化合物 # 4

N-(2-クロロベンジル)-2-[1.6]ナフチリジン-カルボキサミド
室温において無水DMF (5 ml) 中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、2-クロロベンジルアミン (54.7 μ l, 95%, 0.43 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (60.6 mg, 0.316 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に再溶解した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に再溶解した。有機層をNaHCO₃水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して粗混合

物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ~ 純 EtOAc) によって白色固体として所望の生成物 (83 mg, 97%) : m. p. 120-121°Cを得た。

【0133】

化合物 # 5

N-(2-ブロモベンジル)-2-[1.6]ナフチリジン-カルボキサミド
無水DMF (5 ml) 中2-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (80.7 mg, 9.5%, 0.345 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (51.8 μ l, 0.345 mmol) を添加した。5分後、2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (40 mg, 0.229 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (34.2 mg, 0.253 mmol) および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (48.5 mg, 0.253 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で4時間攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、CH₂Cl₂ (100 ml) 中に再溶解した。有機層をNaHCO₃水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ~ 純 EtOAc) によって白色固体として所望の生成物 (70 mg, 89%) : m. p. 129-130°Cを得た。

【0134】

化合物 # 6

N-(3-ブロモベンジル)-2-(1.6)ナフチリジン-カルボキサミド
無水DMF (5 ml) 中3-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (77.5 mg, 0.345 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (51.8 μ l, 0.345 mmol) を添加した。5分後、2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (40 mg, 0.229 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (34.2 mg, 0.253 mmol) および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (48.5 mg, 0.253 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、

澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (100 ml) 中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ~ 純 EtOAc) によって白色固体として所望の生成物 (64 mg, 81%) : m. p. 112–113℃を得た。

【0135】

化合物 # 7

N- (2-フルオロベンジル) -2- [1. 6] ナフチリジン-カルボキサミド

室温において無水DMF (6. 3 ml) 中2- [1. 6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0. 287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42. 7 mg, 0. 316 mmol)、2-フルオロベンジルアミン (51. 0 μ l, 0. 431 mmol) および1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61. 8 mg, 0. 316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (50 ml) 中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (79. 2 mg, 98%) : m. p. 110–111℃を得た。

【0136】

化合物 # 8

N- (4-クロロベンジル) -2- [1. 6] ナフチリジン-カルボキサミド

室温において無水DMF (6. 3 ml) 中2- [1. 6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0. 287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42. 7 mg, 0. 316 mmol)、4-クロロベンジルアミン (53. 5 μ l, 0. 431 mmol) および1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61. 8 mg, 0

、316mmol)を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (50ml)中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル)によって白色固体として所望の生成物 (80.3mg, 94%) : m. p. 110-111°Cを得た。

【0137】

化合物#9

N-(2-エトキシベンジル)-2-[1.6]ナフチリジン-カルボキサミド

室温において無水DMF (6.3ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg, 0.287mmol)の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7mg, 0.316mmol)、2-エトキシベンジルアミン (64.9 μ l, 0.431mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8mg, 0.316mmol)を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (50ml)中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル)によって白色固体として所望の生成物 (85.0mg, 96%) : m. p. 79-80°Cを得た。

【0138】

化合物#10

[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸インダン-1-イルアミド

室温において無水DMF (6.3ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg, 0.287mmol)の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7mg, 0.316mmol)、1-ア

ミノインダン (56.0 μ l, 0.431 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (50 ml) 中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (80.1 mg, 96%) : m. p. 156-157 $^\circ\text{C}$ を得た。

【0139】

化合物 # 11

[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル) -アミド

室温において無水 DMF (6.3 ml) 中 2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (63.0 μ l, 0.431 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去し、そして得られる残渣を、 CH_2Cl_2 (50 ml) 中に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (87.0 mg, 100%) : m. p. 164-165 $^\circ\text{C}$ を得た。

【0140】

化合物 # 12

N-(3-メトキシベンジル)-2-[1.6] ナフチリジン-カルボキサミド

室温において無水DMF (1.0 ml) 中2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、3-メトキシベンジルアミン (56.6 μ l, 0.431 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって澄明オイルとして所望の生成物 (79.1 mg, 94%) を得た。

【0141】

化合物#13

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-[1.6] ナフチリジンカルボキサミド

室温において無水DMF (1.0 ml) 中2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、2-(トリフルオロメチル)-ベンジルアミン (61.6 μ l, 0.431 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (90.9 mg, 96%) : m. p. 125-127°Cを得た。

【0142】

化合物#14

N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-[1.6] ナフチリジン-カルボキサミド

室温において無水DMF (1.0 ml) 中2-[1.6] ナフチリジンカルボ

ン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、2,6-ジメトキシベンジルアミン (75.0 mg, 0.431 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (90.6 mg, 98%) : m. p. 169-171℃を得た。

【0143】

化合物 # 15

[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニル-シクロプロピル) アミド

無水DMF (1.0 ml) 中トランス-2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩 (75.3 mg, 0.431) の攪拌混合液に、トリエチルアミン (60.0 μ l, 0.431 mmol) を添加した。5分後、2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (79.2 mg, 95%) : m. p. 123-124℃を得た。

【0144】

化合物 # 16

N-(2-アミノ-6-フルオロベンジル)-2-[1.6] ナフチリジンカルボキサミド

室温において無水DMF (1.0 ml) 中2-[1.6] ナフチリジンカルボ

ン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、2-アミノ-6-フルオロベンジルアミン (60.0 μ l) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (80.0 mg, 94%) : m. p. 165 (分解) を得た。

【0145】

化合物 # 17

[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニルエチル) アミド
室温において無水DMF (1.0 ml) 中 2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、1-フェニルエチルアミン (56.1 μ l, 0.431 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (61.8 mg, 0.316 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル) によって澄明オイルとして所望の生成物 (78.7 mg, 99%) を得た。

【0146】

化合物 # 18

[1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) アミド
室温において無水DMF (1.0 ml) 中 2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (50 mg, 0.287 mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7 mg, 0.316 mmol)、2-(

アミノメチル)ピリジン(45.3 μ l, 0.431 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(61.8 mg, 0.316 mmol)を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル~5%メタノール/酢酸エチル)によって明褐色固体として所望の生成物(78.7 mg, 99%): m. p. 123-125℃を得た。

【0147】

化合物#19

[1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド
室温において無水DMF(1.0 ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸(50 mg, 0.287 mmol)の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7 mg, 0.316 mmol)、シクロヘキサンメチルアミン(57.2 μ l, 0.431 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(61.8 mg, 0.316 mmol)を添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)によって白色固体として所望の生成物(74.9 mg, 97%): m. p. 62-63℃を得た。

【0148】

化合物#20

(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[1.6]ナフチリジン-2-イル-メタノン
室温において無水DMF(1.0 ml)中2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸(50 mg, 0.287 mmol)の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7 mg, 0.316 mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(55.6 μ l, 0.431 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(61.8 mg, 0.316 mmol)を添加した。得られる混合液を、室温で一

夜撹拌し続け、そしてそれは、澄明になるのが分かった。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー（100%酢酸エチル）によって白色固体として所望の生成物（79.1mg, 95%）：m. p. 98-100℃を得た。

【0149】

化合物#21

N-(2-メチルチオベンジル)-2-[1.6]ナフチリジンカルボキサミド

無水DMF（1.0ml）中2-メチルスルファニルベンジルアミン塩酸塩（81.7mg, 0.431）の撹拌混合液に、トリエチルアミン（60.0μl, 0.431mmol）を添加した。5分後、2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸（50mg, 0.287mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（42.7mg, 0.316mmol）および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（61.8mg, 0.316mmol）を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜撹拌し続けた。溶媒を真空下で除去した。その残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー（50%ヘキサン/酢酸エチル～100%酢酸エチル）によって明褐色固体として所望の生成物（88.2mg, 99%）：m. p. 102-103℃を得た。

【0150】

化合物#32

7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2'-メトキシベンジルアミド

段階1

【0151】

【化25】



【0152】

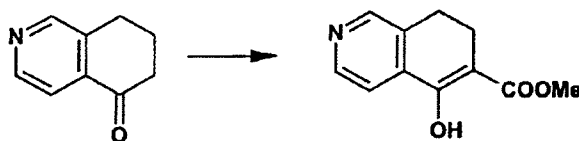
三酸化クロム (15.50, 173.10 mmol) を、0℃においてジクロロメタン (175 ml) 中ピリジン (28 ml, 346.20 mmol) 溶液に一定分量ずつ添加した。冷浴槽を取り除き、そして混合液を、30分間攪拌し続けた。次いでその溶液に、ジクロロメタン (15 ml) 中アルコール (Chen g, C. Y.; Hsin, L. W.; Liou, J. P. Tetrahedron, 1996, 52, 10935) (3.851 g, 25.85 mmol) 溶液を添加した。次いで、混合液を室温で2時間攪拌し、そして溶液をデカントし、次いで、溶媒を除去し、そして残渣を、CH₂Cl₂中2% MeOHにより溶出するクロマトグラフィーによって精製した。所望の化合物を、淡黄色固体として得た (2.662 g, 70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (s, 1H, H-1), 8.64 (d, 1H, H-2, J=7.1 Hz), 7.78 (d, 1H, H-4, J=7.1 Hz), 2.99 (t, 2H, H-6, J=6.2 Hz), 2.73 (t, 2H, H-8, J=6.3 Hz), 2.21 (t, 2H, H-7, J=6.2 Hz).

段階2

【0153】

【化26】



【0154】

THF中LiHMDS (1M, 11.0 ml, 1 mmol) を、-78℃においてTHF (3 ml) 中ケトン (115 mg, 0.78 mmol) の溶液名 (Lithrium 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン) に添加した。この温度で15分後、シアノギ酸メチル (0.3 ml, 3.9 mmol) を添加し、そして混合液を一夜攪拌し続けた。次いで、反応を、飽和塩化アンモニ

ウムで停止させ、酢酸エチルで抽出した。乾燥 (Na_2SO_4) 後、残渣を、冷酢酸エチルで粉碎して、所望の化合物 (75mg, 47%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 11.81 (s, 1H, OH), 8.63 (d, 1H, H-3, $J=5.9\text{Hz}$), 8.58 (s, 1H, H-1), 8.16 (d, 1H, H-4, $J=5.9\text{Hz}$), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (t, 2H, H-8, $J=7.8\text{Hz}$), 2.74 (t, 2H, H-7, $J=8.5\text{Hz}$).

段階3

【0155】

【化27】



【0156】

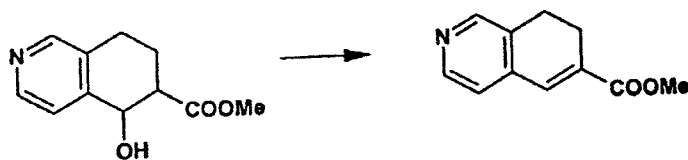
メタノール (10ml) 中、段階2からのエノール (350mg, 1.71mmol) 溶液を、水素雰囲気下、炭素担持のパラジウム (10%、350mg) の存在下で1時間攪拌した。次いで、触媒を、セライトを通して濾過によって除去し、そして濾液を濃縮乾固して、白色固体として所望の化合物 (350mg, 100%) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.72 (s, 1H, H-1), 8.67 (d, 1H, H-3, $J=5.8\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, H-4, $J=5.8\text{Hz}$), 6.6 (br, 1H, OH), 5.02 (d, 1H, H-5, $J=4.3\text{Hz}$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).

段階4

【0157】

【化28】



【0158】

塩化メタンスルホンル (0.18 ml, 2.37 mmol) を、0℃においてジクロロメタン (10 ml) 中段階3からのアルコール (350 mg, 1.69 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.54 mmol) 溶液に添加した。次いで、混合液を、室温で2時間攪拌し、次いでその溶液を水、NaHCO₃で洗浄し、そしてNa₂SO₄を用いて乾燥した。次いで、溶媒を除去し、そして残渣を、ジクロロエタン (5 ml) 中に採取し、そしてDBU (1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデケー-7-エン) (0.5 ml) と処理した。溶液を、室温で2時間攪拌し、そして溶媒を真空下で除去し、そして残渣を、クロマトグラフィー (CH₂Cl₂中1% MeOH) により精製して、所望の化合物 (159 mg, アルコールから50%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (d, 1H, H-3, J = 4.4 Hz), 8.44 (s, 1H, H-1), 7.44 (s, 1H, H-5), 7.06 (d, 1H, H-4, J = 4.4 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (t, 2H, H-8, J = 8.0 Hz), 2.69 (t, 2H, H-7, J = 8.0 Hz).

段階5

【0159】

【化29】



【0160】

NaOH (1N, 1.3 ml, 1.3 mmol) を、rtにおいてジオキサン

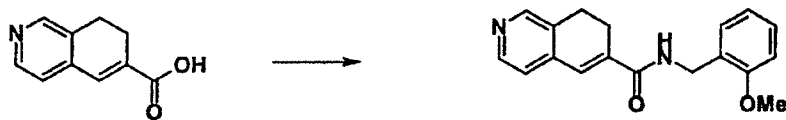
(3ml) 中段階4からのエステル(159mg, 0.84mmol) 溶液に添加した。3時間後、混合液を約1mlまで濃縮し、そしてHCl(6N)を、この氷冷溶液にpH5になるまで注意して添加した。得られる沈殿を回収し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥した(92mg, 62%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.42 (m, 2H, H-1およびH-3), 7.45 (s, 1H, H-5), 7.31 (d, 1H, H-4, $J=4.9\text{Hz}$), 2.82 (t, 2H, H-8, $J=8.2\text{Hz}$), 2.53 (t, 2H, H-7, $J=7.5\text{Hz}$)。

段階6

【0161】

【化30】



【0162】

DMF (1ml) 中、段階5からの酸(60mg, 0.34mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(79mg, 0.41mmol) およびHOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物) (55mg, 0.41mmol)、2-メトキシベンジルアミン(54 μ l, 0.41mmol) の溶液を、室温で24時間攪拌した。次いで溶媒を真空下で除去し、そして残渣を、ヘキサン中50~100EtAcで溶出するクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物(80mg, 79%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 8.41 (s, 1H, H-1), 7.31 (m, 2H), 7.10 (s, 1H, H-5), 7.03 (d, 1H, H-4, $J=4.8\text{Hz}$), 6.94 (br, 1H, NH), 4.59 (d, 2H, CH_2 , $J=5.8\text{Hz}$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 2.88 (t, 2H, H-8, $J=8.0\text{Hz}$), 2.64 (t, 2H, H-7, $J=8.3\text{Hz}$)。

化合物# 3.3

8-ブロモ- [1. 6] ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノ

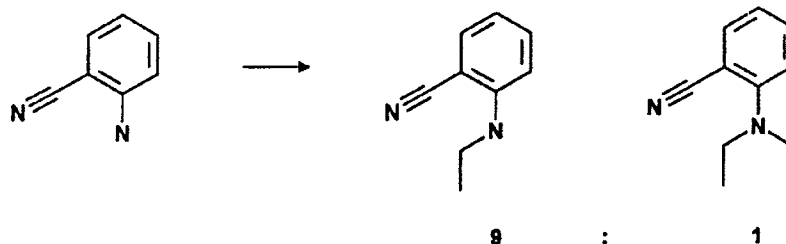
ベンジルアミン

段階1

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル

【0163】

【化31】



【0164】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.6ml, テトラヒドロフラン中1M)溶液を、テトラヒドロフラン(10ml)およびDMF(2ml)中2-アミノベンゾニトリル(1g, 8.5mmol)の冷(0℃)溶液に添加した。得られる溶液を30分間攪拌し、次いでヨードエタン(0.68ml, 8.5mmol)を滴下した。溶液を室温まで到達させ、そして一夜攪拌した。次いで、反応混合液を飽和NH₄Clで停止させ、蒸発させ、CH₂Cl₂で希釈し、水、食塩水で洗浄し、そして合わせた有機抽出液を、Na₂SO₄を用いて乾燥し、そして濃縮した。得られる液体を、シリカゲルにおいてクロマトグラフィー(30%EtOAc-Hex)して、分離不可能な一および二アルキル化された化合物の9対1の割合における表題の化合物を得た。

【0165】

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル:

¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) d: 7.41-7.33(m, 2H, Ph), 6.68-6.65(m, 2H, Ph), 4.5(s, 1H, NH), 3.29-3.22(m, 2H, CH₂N), 1.32(t, J=7Hz, 3H, CH₃CH₂).

N-ジエチル-2-アミノベンゾニトリル:

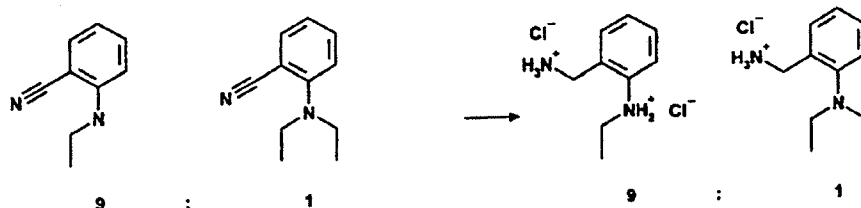
^1H NMR (400MHz) (CDCl₃) d: 7.41-7.33 (m, 2H, Ph), 6.68-6.65 (m, 2H, Ph), 4.5 (s, 1H, NH), 3.41 (q, 4H, CH₂N), 1.20 (t, J=7Hz, 6H, CH₃CH₂).

段階2

N-エチル-2-アミノベンジルアミン二塩酸塩およびN-ジエチル-2-アミノベンズアミン二塩酸塩

【0166】

【化32】



【0167】

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル (0.4g, 2.7mmol) 10% Pd/C (100mg) を、乾燥フラスコ中に添加し、続いてエタノール (15ml) を添加した。この溶液に、HCl を添加した (2.7ml, ジオキサン中 4M)。得られる反応を H₂ (g) 雰囲気下で実施した。得られる溶液を、セライト上で濾過し、蒸発させ、エーテルで粉砕し、そして溶媒を蒸発して、上記中間体を得た。

【0168】

N-エチル-2-アミノベンジルアミン二塩酸塩:

^1H NMR (400MHz) (DMSO) d: 8.5-8.2 (m, 3H, NH₃), 7.35-7.25 (l, 2H, Ph), 7.34 (t, J=7.5Hz, 1H, Ph), 7.1-6.9 (m, 2H, Ph), 4.07 (s, 2H, CH₂N), 3.19 (q, 2H, J=7Hz, CH₃CH₂), 1.27 (t, J=7Hz, 3H, CH₃CH₂).

N-ジエチル-2-アミノベンズアミン二塩酸塩:

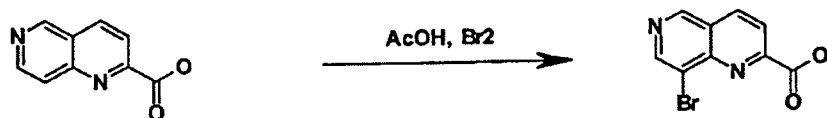
^1H NMR (400MHz) (DMSO) d: 8.5–8.2 (m, 3H, N H₃), 7.35–7.25 (l, 2H, Ph), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H, Ph), 7.1–6.9 (m, 2H, Ph), 4.07 (s, 2H, CH₂N), 3.33 (q, 2H, J=7 Hz, CH₃CH₂), 1.07 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃CH₂).

段階3

8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸

【0169】

【化33】



【0170】

室温において酢酸(150ml)中[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸(3g, 17.25mmol)の懸濁液に、Br₂を40分にわたって添加する(18.96mmol)。溶液を室温で一夜攪拌し、次いで、混合液を、氷を用いて反応停止し、そして1時間攪拌した。懸濁液を蒸発乾固し、次いで粉碎し、濾過し、再少量の冷水で洗浄した。得られる組成物を、一夜、真空乾燥して、59%の収率において表題の化合物を得た。

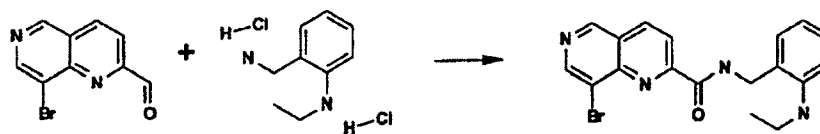
^1H NMR (400MHz) (DMSO) d: 14.1–13.8 (m, 1H, COOH), 9.49 (s, 1H, H5), 9.10 (s, 1H, H7), 8.83 (d, 1H, J=8.5 Hz, H4), 8.31 (d, 1H, J=8.5 Hz, H3).

段階4

8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノ-ベンジルアミン

【0171】

【化34】



【0172】

トリエチルアミン (0.095 ml, 0.68 mmol) を、室温において DMF (1.5 ml) 中塩 (57 mg, 0.255 mmol) 溶液に添加した。溶液を5分間攪拌した。同時に、酸 (30 mg, 0.12 mmol)、HOBt (25 mg, 0.19 mmol) および EDCI を添加した (36 mg, 0.19 mmol)。反応液を、一夜室温で攪拌し続けた。溶液を蒸発乾固し、そして残渣を、再少量の CH_2Cl_2 に溶解し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (50% AcOEt / ヘキサン ~ 100% AcOEt) を用いて精製して、61% の収率において表題の化合物を得た。

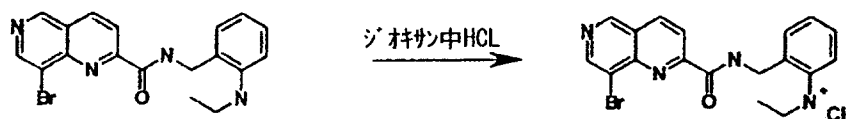
^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3) δ : 9.27 (s, 1H, H5), 9.05 (s, 1H, H7), 8.65–8.55 (s, 1H, NH), 8.55–8.45 (m, 2H, H4およびH3), 7.3–7.2 (m, 2H, Ph), 7.85–7.65 (m, 2H, Ph), 4.67 (d, 2H, $J=6.5$ Hz, CH_2), 3.25–3.15 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.4–1.3 (m, 3H, CH_3CH_2).

段階5

8-ブロモ- [1.6] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-N-エチルアミノベンジルアミン塩酸塩

【0173】

【化35】



【0174】

HClを、室温においてCH₂Cl₂ (0.5 ml) 中アミド (28.4 mg, 0.06 mmol) の溶液に添加した (1 ml, ジオキサン中4M)。溶液を室温で20分間攪拌した。懸濁液を蒸発乾固し、次いでエーテル中で粉砕して、定量的収率において表題の化合物を得た。

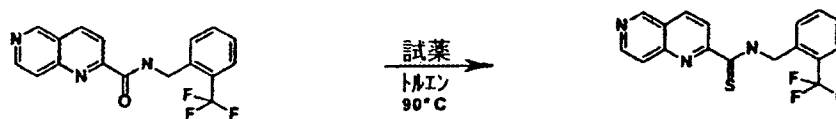
¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ: 9.27 (s, 1H, H5), 9.05 (s, 1H, H7), 8.65–8.55 (s, 1H, NH), 8.55–8.45 (m, 2H, H4およびH3), 7.3–7.2 (m, 2H, Ph), 7.85–7.65 (m, 2H, Ph), 4.67 (d, 2H, J=6.5 Hz, CH₂), 3.25–3.15 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.4–1.3 (m, 3H, CH₃CH₂).

化合物#39

[1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルベンジルアミン;

【0175】

【化36】



【0176】

Lawesson試薬を、トルエン (1.5 ml) 中BCH-5024 (30 mg, 0.09 mmol) の攪拌溶液に添加した (38 mg, 0.09 mmol)。次いで溶液を、1時間90℃に加熱した。溶媒を蒸発し、そして生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (50% AcOEt/ヘキサン~100% AcOEt) によって精製して、チオアミン誘導体25.8 mgを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.55 (bs, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.0 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J=6 Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=

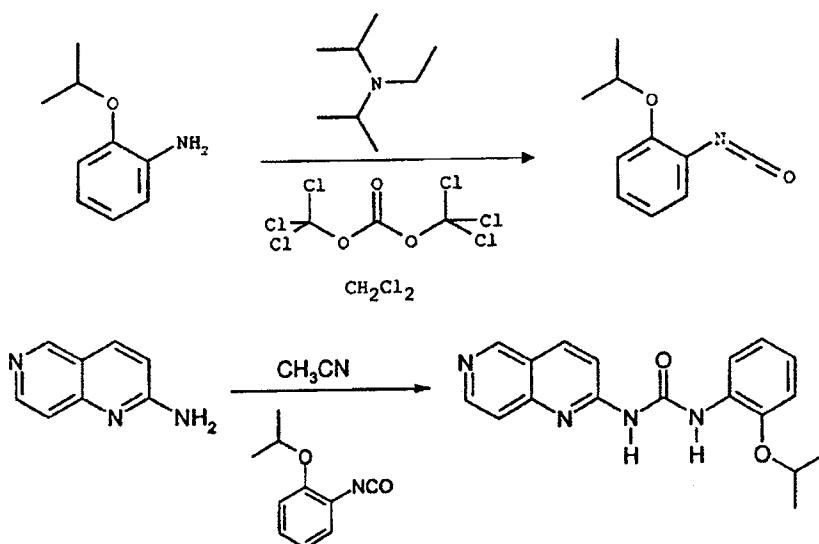
7. 5 Hz, 1H), 7. 56 (t, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 46 (t, J=7. 5 Hz, 1H), 5. 37 (d, J=6 Hz, 2H).

化合物# 46

1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1. 6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

【0177】

【化37】



【0178】

ジクロロメタン (10. 0 ml) 中 2-イソプロポキシフェニルアミン (400 mg, 2. 64 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1. 02 ml, 5. 82 mmol) の溶液を、-78℃においてジクロロメタン (6. 0 ml) 中トリホスゲン (274. 7 mg, 0. 93 mmol) の溶液に、管を通して滴下した。溶液を-78℃で1時間、次いで0℃で1時間そして室温で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、ペンタンで粉碎し、次いで濾過した。所望のイソシアネートを、褐色オイルとして単離した (449. 7 mg, 96%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7. 12 (1H, Ph), 6. 99 (1H, Ph), 6. 90 (1H, Ph), 6. 86 (1H, Ph), 4. 65 (septet, 1H, CH, J 6. 5 Hz), 1. 42 (d, 6H, CH_3)

, J 6. 5 Hz) ppm.

アセトニトリル (1 ml) 中イソシアネート (45. 8 mg, 0. 258) およびアミン (25 mg, 0. 172) の混合液を、3時間漉流下で加熱した。溶媒をrot oエバポレーターを用いて除去した。次いで、残渣をジエチルエーテルを用いて粉碎して、濾過し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。固形物を、再びエタノールを用いて、次いでジエチルエーテルで繰り返し洗浄した。所望の生成物を、明褐色固体として単離した (34. 4 mg, 62%) : m. p. > 200℃.

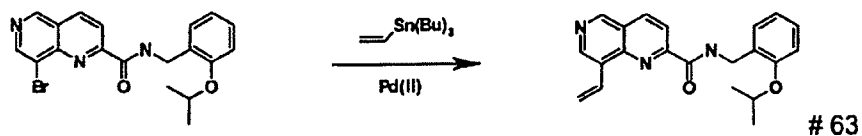
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 11. 33 (bs, 1H, NH), 10. 56 (bs, 1H, NH), 9. 17 (s, 1H, H-5), 8. 68 (d, 1H, H-7, J 5. 8 Hz), 8. 43 (d, 1H, H-4, J 8. 9 Hz), 8. 16 (1H, Ph), 7. 68 (d, 1H, H-8, J 5. 8 Hz), 7. 50 (d, 1H, H-3, J 8. 9 Hz), 7. 12 (1H, Ph), 7. 03 (1H, Ph), 6. 93 (1H, Ph), 4. 70 (septet, 1H, CH, J 6. 0 Hz), 1. 34 (d, 6H, CH₃, J 6. 0 Hz) ppm.

化合物# 63

8- (ビニル) - [1. 6] ナフチリジノン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン

【0179】

【化38】



【0180】

臭化物 (0. 05 mg, 0. 125 mmol)、ビニルトリブチルスズ (0. 047 ml, 0. 1625 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) Pd (II) 二塩化物 (7 mg, 0. 01 mmol) 混合液に、DMF (1 ml) を添

加し、そして120℃で1時間加熱した。溶液を蒸発乾固し、そして残渣を再少量のCH₂Cl₂に溶解し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（100%He～100%AcOEt）を用いて精製した。

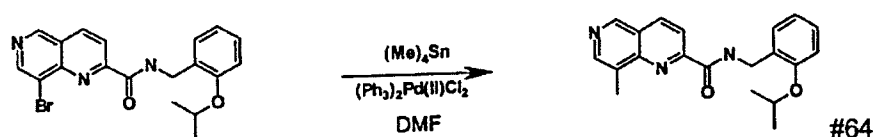
¹H NMR (400MHz) (DMSO) d: 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=11.5, 17.5 Hz, 1H), 7.40 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.12 (d, 1H, J=17.5 Hz), 5.59 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 1.46 (d, J=6 Hz, 1H).

化合物#64

8-(メチル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミン

【0181】

【化39】



【0182】

臭化物 (156.8 mg, 0.39 mmol)、テトラメチルスズ (0.22 ml, 1.56 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) Pd(II) 二塩化物 (42 mg, 0.06 mmol) 混合液に、DMF (3 ml) を添加し、ガラス栓でフラスコを密閉し、そして80℃で24時間加熱した。溶液を蒸発乾固し、そして残渣を再少量のCH₂Cl₂に溶解し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (50%AcOEt/He～100%AcOEt) を用いて精製した。

¹H NMR (400MHz) (DMSO) d: 9.20 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.5 Hz, 1H)

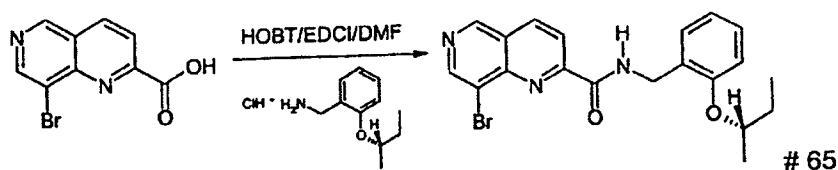
), 8.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7.28–7.25 (m, 1H), 6.94–6.90 (m, 2H), 4.74 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.72–4.66 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6$ Hz, 1H).

化合物#65

(S) – (+) – 8-ブロモ – [1.6] ナフチリジン – 2-カルボン酸 2-sec-ブトキシベンジルアミド

【0183】

【化40】



【0184】

無水DMF (1.0 ml) 中塩酸塩 (74.7 mg, 0.345 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (48.2 μ l, 0.346 mmol) を添加した。5分後、2-[1.6] ナフチリジンカルボン酸 (73.0 mg, 0.288 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.9 mg, 0.317 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル) – 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (62.0 mg, 0.317 mmol) を連続して添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続けた。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (106.6 mg, 89%) : m. p. 78–80 °Cを得た。

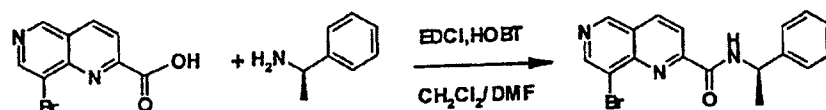
【0185】

化合物#66

8-ブロモ – [1.6] ナフチリジン – 2-カルボン酸 (1-フェニル-エチル) – アミド

【0186】

【化41】



#66

【0187】

この化合物は、化合物#33の合成について開示されたスキームにしたがって製造された。

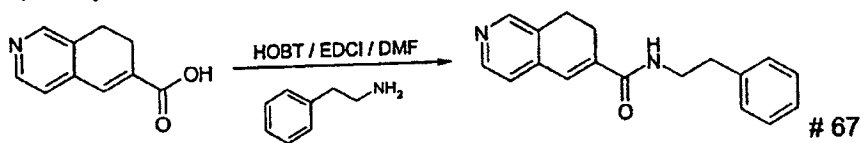
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 9.27 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (2d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (m, 5H), 5.38 (m, 1H), 1.71 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H).

化合物#67

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸フェネチルアミド

【0188】

【化42】



67

【0189】

RTにおいて無水DMF (1.0ml) 中酸 (40mg, 0.228mmol) の攪拌混合液に、連続して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (33.9mg, 0.251mmol)、アミン (43.4 μ l, 0.342mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (49.1mg, 0.251mmol) 添加した。得られる混合液を、室温で一夜攪拌し続けた。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (100%酢酸エチル) によって白色固体として所望の生成物 (50.5mg, 80%) を得た。

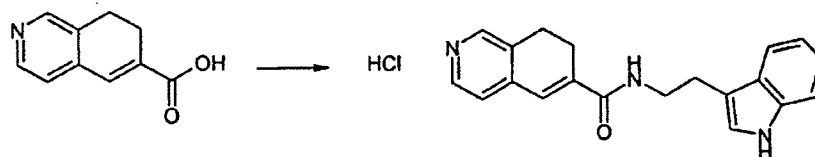
【0190】

化合物#68

7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド

【0191】

【化43】



【0192】

0℃におけるTHF (92ml) 中7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 (50mg, 0.29mmol) の懸濁液に、N-メチルモルホリン (96μl, 0.87mmol) を、続いてクロロギ酸イソプロピル (トルエン中1M, 0.29ml, 0.29mmol) を添加した。0℃において1時間後、トリプタミン (62mg, 0.31mmol) を添加し、次いで混合液を放置して室温まで暖め、そして2時間攪拌した。NaOH 9.1N, 1mL0を添加し、そして生成物を塩化メチレン中に抽出した。溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を除去した後、得られる固形物をエーテルで粉碎した。次いで固形物を塩化メチレン (5ml) 中に溶解し、そしてHCl (ジオキサン中4N) を添加した。揮発成分を除去し、そして固形物をエーテルで粉碎し、そして真空乾燥した (69mg, 68%)。

¹H NMR (400MHz) (DMSO) δ: 10.84 (s, 1H, H-5), 8.70 (m, 2H), 8.56 (t, 1H, NH), 7.79 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.34 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.98 (t, 1H, J=7.6Hz), 3.44 (m, 2H), 2.99 (t, 2H, J=8.3Hz), 2.91 (t, 2H, J=7.6Hz), 2.64 (t, 2H, J=8.2Hz)。

同じ方式で、次の化合物が製造された：

化合物#22 N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#23 N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#26 N-(2-プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；

化合物#27 (2-{[(1,6)ナフチリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル)-炭酸tert-ブチルエステル；

化合物#28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

化合物#29 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド；

化合物#30 N-(2'-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド；

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；

化合物#34 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン)；

化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#37 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン)；

化合物#38 8-(2ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#40 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#41 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン；

化合物#42 8-ブromo [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#43 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシベンジルアミド；

化合物#44 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-エトキシベンジルアミド；

化合物#45 [1.6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシルメチル-アミド；

化合物#47 1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#48 1-(N-boc-4-アミノブチル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#49 1-(4-アミノブチル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア塩酸塩；

化合物#50 1-[(S)- α -メチルベンジル]-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#52 1-(2-メトキシフェニル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#53 1-ブチル-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#54 1-(2-メトキシベンジル)-3-[1.6] ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#55 1-(2-エトキシフェニル)-3-[1.6] ナフチリ

ジン-2-イル-ウレア；

化合物#56 1-(2-メチル-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#57 8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#69 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド。

【0193】

次の化合物は、市販品より得られた(Peakdale Fine Chemicals Limited, Glossop Derbyshire, UK)：

化合物#24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド(PFC-029)；

化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジン-カルボキサミド(PFC-032)。

【0194】

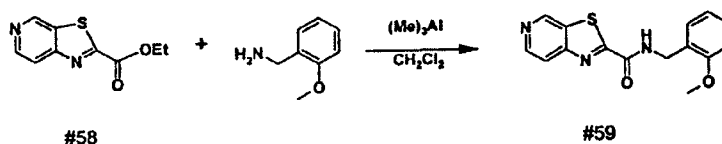
実施例2 チアゾロ[5,4-c]ピリジン化合物の製造

化合物#58および#59

[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルおよびチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド

【0195】

【化44】



【0196】

ジクロロメタン(0.3ml)中チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(14mg, 0.08mmol)および2-メトキシベン

ジルアミン (0.03 ml, 0.23 mmol) 溶液に、ヘキサン中トリメチルアルミニウム (0.115 ml, 2.0 M, 0.23 mmol) 溶液を添加した。次いで、溶液を室温で5時間攪拌した。通常の精製後、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2:1) によって精製し、チアゾロ誘導体 14 mg を得た。

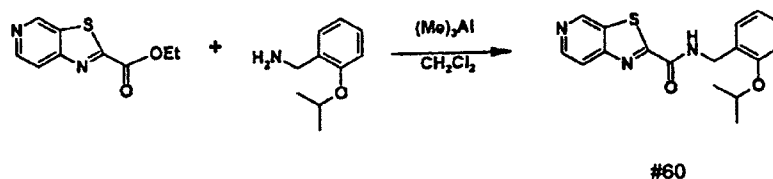
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.32 (s, 1H), 8.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.35 (bd, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)。

化合物 # 60

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミド

【0197】

【化45】



【0198】

ジクロロメタン (1.7 ml) 中チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (34 mg, 0.16 mmol) および 2-イソプロポキシベンジルアミン (67 mg, 0.41 mmol) 溶液に、ヘキサン中トリメチルアルミニウム溶液 (0.203 ml, 2.0 M, 0.41 mmol) を添加した。次いで、溶液を室温で5時間攪拌した。通常の精製後、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2:1) によって精製し、チアゾロ誘導体 30 mg を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.32 (s, 1H), 8.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.93 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.69 (

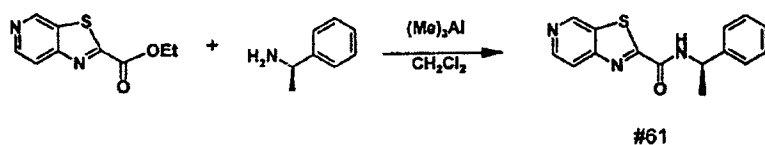
m, 2H), 1.45 (d, J=6 Hz, 6H).

化合物#61

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (R)-フェニルエチル) アミド

【0199】

【化46】



【0200】

ジクロロメタン (0.3 ml) 中チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (16 mg, 0.08 mmol) および 1 (R)-フェニルエチルアミン (0.03 ml, 0.23 mmol) 溶液に、ヘキサン中トリメチルアルミニウム (0.115 ml, 2.0 M, 0.23 mmol) 溶液を添加した。次いで、溶液を室温で5時間攪拌した。通常の精製後、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) によって精製し、そしてヘキサン中で粉砕して、チアゾロ誘導体 14 mg を得た。

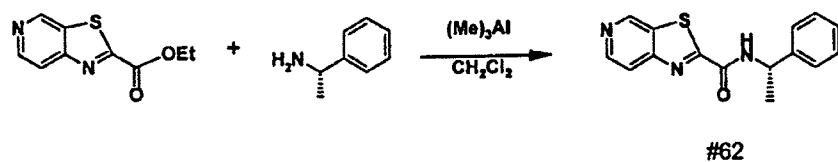
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.33 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 5H), 5.35 (m, 1H), 1.70 (d, J=6.9 Hz, 3H).

化合物#62

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (1 (S)-フェニルエチル) アミド

【0201】

【化47】



【0202】

ジクロロメタン (0.3 ml) 中チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (16 mg, 0.08 mmol) および 1 (S)-フェニルエチルアミン (0.03 ml, 0.23 mmol) 溶液に、ヘキサン中トリメチルアルミニウム (0.115 ml, 2.0 M, 0.23 mmol) 溶液を添加した。次いで、溶液を室温で5時間攪拌した。通常の精製後、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) によって精製し、そしてヘキサン中で粉碎して、チアゾロ誘導体 12 mg を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.33 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 5H), 5.35 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例3 抗ウイルスアッセイ

試験化合物の抗HIV活性は、Ojwang et al (J. Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1994, 7:560) によって記述されたものと類似の標準操作にしたがって評価された。

【0203】

他のウイルスの阻害は、標準技術にしたがってアッセイされた。

【0204】

次の一般的操作が使用された：

ウイルスの細胞変性効果 (CPE) の阻害

この試験は、96穴平底マイクロプレートにおいて実施され、すべての新試験化合物の最初の抗ウイルス評価について使用される。このCPE阻害試験では、各試験化合物の7種の1/210¹⁰希釈液が、細胞モノレアーを含有する4カッ

ブに添加される；5分以内に、ウイルスが添加され、そしてプレートが密閉され、37℃において培養され、そして未処理感染対照が3～4+CPEを現す時（ウイルスに応じて約72時間～168時間）に、CPEが顕微鏡的に読み取られる。既知のポジティブ対照薬物（ウイルスに応じてリバビリン、HPMPA、アシクロビル、ガンシクロビル）が、各試験において試験薬物と平行に評価される。

データは、50%有効（ウイルス阻害）濃度（EC50）として表される。

【0205】

ニュートラルレッド（NR）染料の取り込み

この試験は、最初の試験において見られたCPE阻害を確認するために実施され、そしてCPEが読み取られた後の同じ96穴マイクロプレートを利用する。ニュートラルレッドが培養基に添加される；ウイルスによって傷害されなかった細胞は、より多量の染料を取り込むが、これが、コンピュータ化されたマイクロプレート自動読み取り装置において読み取られる。EC50は、この染料取り込み量から決定される。

【0206】

プラーク減少アッセイ（サイトメガロウイルス）

24穴マイクロプレートにおける細胞のモノレアーがウイルスに曝露され、そしてウイルスが吸着している間に、プレートを、室温で30分間、2200rpmにおいて遠心して、ウイルスのプラーク形成を増強する。次いで、7種の1/2 log濃度の試験化合物が、1希釈液当たり2ウェルに添加される。プレートは、プレートが検査されるまで、5%CO₂および95%空気の湿潤雰囲気下37℃で培養される。細胞は、試験化合物の細胞毒性による形態的変化に関して顕微鏡観察されてCC50値が決定され、次いで、培養基が吸引され、そして細胞が、10%の緩衝化されたホルマリン中クリスタルバイオレットを添加することによって染色される。染色後、プラークが、解剖（dissecting）顕微鏡を用いてカウントされてEC50値が決定される。

【0207】

細胞毒性のアッセイ方法

A. 肉眼観察

CPE阻害試験では、各濃度の試験化合物により処理される未感染細胞の2つのウェルが、感染され、処理されたウェルと平行に実施される。その時点で、CPEは顕微鏡的に測定され、また、毒性対照細胞が、同じプレートにおいて実施された正常の対照細胞と比較して、細胞外観におけるすべての変化について顕微鏡的に検査される。これらの変化は、拡大、顆粒状態、周辺の傷、膜状外観、球状化、ウェル表面からの剥離もしくは他の変化であってもよい。これらの変化は、観察された細胞毒性の程度にしたがって、T（100%毒性）、P_{vh}（部分毒性—非常に重い—80%）、P_H（部分毒性—重い—60%）、P（部分毒性—40%）、P_s（部分毒性—軽い—20%）、もしくは0（毒性なし—0%）の指標を与えられる。50%細胞阻害（細胞毒性）濃度（CC50）は、これらのデータの回帰解析によって決定される。

【0208】

B. ニュートラルレッドの取り込み

上記の抗ウイルス試験のニュートラルレッド染料取り込み期において、また、2つの毒性対照ウェルが、ニュートラルレッドを添加され、そして呈色強度が、分光光度測定法によって測定される。続いて、ニュートラルレッドCC50（NRCC50）が決定される。

【0209】

データ解析

各試験化合物の抗ウイルス活性は、選択性指標（SI）として表現されるが、これは、CC50をEC50によって除する。

【0210】

特定の操作

特記される場合を除いて、試験化合物は、濃度10mg/mlにおいて100%DMSO中に可溶化され、次いでDMSOが、細胞に対してもはや毒性がなくなるまで希釈される。

【0211】

C. ³Hチミジンの取り込みアッセイ

平底96穴プレートは、それぞれ、 5×10^3 Vero-34細胞/ウェルおよび 1×10^4 Hs68もしくはWi-38細胞/ウェルを注入され、そして 37°C および $5\% \text{CO}_2$ /空気において一夜培養される。培養後、上澄培養基が除去され、 $2\% \text{DMEM}$ 中試験化合物希釈液($150 \mu\text{l}$)を注入される。次いで、細胞は、 $5\% \text{CO}_2$ 培養器内で 37°C で48時間培養される。 $[^3\text{H}]$ -メチルチミジン(比活性約 $2 \text{Ci}/\text{mmol}$)の $10 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ 溶液 $50 \mu\text{l}$ /ウェルが、培養基に添加され、そして $5\% \text{CO}_2$ 培養器内で 37°C で一夜(18時間)培養される。次いで、細胞が、Tomtecセル・ハーベスターによりファイバーガラスフィルター(Printed Filtermat A14 50-421 Wallac)上に回収される。懸濁された細胞は、直接フィルター上に回収され、一方、接着細胞では、培養基が最初に除去され、次いで、細胞がPBSにより洗浄され、そして回収前に2~3分間トリプシン処理される($50 \mu\text{l}$ トリプシン/ウェル)。フィルターは、 $37 \sim 40^\circ\text{C}$ で1時間乾燥され、次いで、Betascint 4.5ml含有のバッグ(1450-microbata #1450-432 Wallac)中に注入され、そして、カウントが、Microbeta 1450 Wallacを用いて得られる(プロトコール1)。

【0212】

細胞増殖のパーセントは、対照(試験化合物なし)に比較して決定され、それによって確定50%阻害濃度が確定される。

【0213】

【表11】

表2

HSV-1, HSV-2, 呼吸シんシチアウイルス (RSV) およびインフルエンザAに対する抗ウイルス活性

(IC₅₀ and CC₅₀ = μg/ml)

化合物	HSV-1		HSV-2		RSV		インフルエンザ*	
	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀
#26	0.36	3.2	0.19	1.9	4	3	5.6	5.6
#32	5.5	14	15	29.0	50	30	60	67
#46	>100	>100	nd	nd	>30	30	>32	19
#66	1.0	20.0	nd	nd	4	5	56	24
#63	nd	nd	nd	nd	12	5	5.6	5.6
#64	2	3.5	nd	nd	0.6	0.6	2.4	2.4
#68	0.72	12	0.96	14	60	20	2.1	2.1
#67	16	>100	86	>100	>100	30	>100	>100

【0214】

【表12】

表3

インフルエンザB, ライノウイルス (RV), パラインフルエンザおよびアデ
ノウイルスに対する抗ウイルス活性

化合物	インフルエンザB		RV		パラインフルエンザ		アデノウイルス	
	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀
#26	3.2	5.6	<0.01	4	4	2	4	3
#32	56	nd	10	25	100	20	>100	80
#46	>32	22	1	>30	>30	30	>30	>30
#66	18	18	0.3	3	83	10	9	8
#63	5.2	2.4	2	9	10	8	9	7
#64	1.8	1.8	<0.08	16	1	1	3	1
#68	7.2	11	2	10	50	25	20	30
#67	>100	>100	>20	40	100	30	>100	30

【0215】

【表13】

表4

H I V_{ROJO}およびH I V_{TEKI}に対する抗ウイルス活性IC₅₀ and CC₅₀= μ g/ml

化合物	HIV _{ROJO} (PBMC _s)		HIV _{TEKI} (PBMC _s)	
	IC ₅₀	CC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀
#26	4.1	6.0	0.3	6.0
#32	45	>64	nd	>64
#46	3.2	>100	4.3	>100
#66	1.4	27.3	2.2	27.3
#63	0.7	7.0	4.9	7.0
#64	0.28	4.3	0.8	4.3
#68	2.9	7.1	nd	7.1
#67	8.6	74.7	41.2	74.7

【0216】

【表14】

表5

HCMVに対する抗ウイルス活性

IC₅₀ and CC₅₀= μ g/ml

化合物No	HCMV μ g/ml	
	IC ₅₀	CC ₅₀
#59	~10	>12.5 < 25
#60	>0.1 < 1	>12.5 < 25
#61	>1 < 10	>50 < 100
#62	~1	>25 < 50

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年1月29日(2000. 1. 29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項35

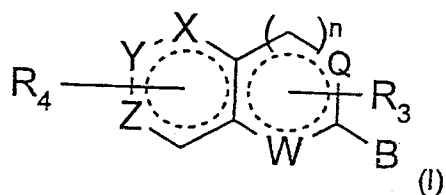
【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項35】 式(I)による化合物およびその製薬的に許容しうる塩

:

【化1】



【式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₅から選ばれ；

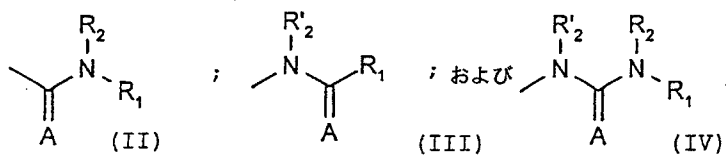
Yは、NもしくはNR₅であり、XおよびZは、独立して、CH、CR₄、CH₂

、C=OおよびCHR₄から選ばれ；

Qは、Sであり；

Bは、

【化2】



からなる群より選ばれ、

ここで、Aは、OもしくはSであり；

R₁は、

OH、ハロゲン、アミノ、カルボキシル；またはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ 炭素環もしくはC₃₋₁₀ 複素環により、場合によっては置換されているC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルもしくはC₃₋₇ シクロアルキル；

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アシル、C₁₋₄ アシルオキシもしくはC₁₋₄ アルコキシカルボニルにより、場合によっては置換されているC₆₋₁₀ アリールに縮合されたC₃₋₇ シクロアルキル；および

OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシもしくはアルコキシカルボニル)により、場合によっては置換されている飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環)；

から選ばれ、

R₂およびR₂は、独立して、HもしくはC₁₋₄ アルキルから選ばれるか、またはR₁およびR₂は、一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールもしくはヘテロアリールに縮合されている飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立して、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄ アルコキシにより置換されているC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシもしくはC₁₋₆ アルコキシカルボニル；および

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ置換C₁₋₄ アルキルもしくはハロ置換C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくはカルボキシにより置換されてい

る飽和もしくは不飽和C₃₋₁₀炭素環もしくはC₃₋₁₀複素環；

から選ばれ；

R₅は、H、場合によってはOH、ハロゲン、アミノもしくはC₁₋₄アルコキシに

より置換されているC₁₋₆アルキルもしくはC₁₋₆アシルであり；そして

nは、0である}。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項36

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項36】 Wが、NもしくはNR₅である、請求項35記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No PCT/CA 98/01166													
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/44 C07D513/04 C07D495/04 A61K31/47 A61K31/505 A61K31/535 A61K31/54 //(C07D513/04,277:00,221:00), (C07D495/04,333:00,221:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC													
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)													
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 97 34894 A (BIOCHEM PHARMA) 25 September 1997 see claim 1</td> <td>1,49</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>V.S.R. PRASAD ET AL.: "Formation and pyrolysis of 1-(2'-thiazolo[5,4-b]pyridyl)-5-aryl-tetraz oles" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 20, no. 13, 1990, pages 1983-88, XP002100780 Columbia, US see compounds of formula 2</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4 500 526 A (IMAE) 19 February 1985 see examples 17A,19A,21B -/-</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>		Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 97 34894 A (BIOCHEM PHARMA) 25 September 1997 see claim 1	1,49	X	V.S.R. PRASAD ET AL.: "Formation and pyrolysis of 1-(2'-thiazolo[5,4-b]pyridyl)-5-aryl-tetraz oles" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 20, no. 13, 1990, pages 1983-88, XP002100780 Columbia, US see compounds of formula 2	35	X	US 4 500 526 A (IMAE) 19 February 1985 see examples 17A,19A,21B -/-	35
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.											
X	WO 97 34894 A (BIOCHEM PHARMA) 25 September 1997 see claim 1	1,49											
X	V.S.R. PRASAD ET AL.: "Formation and pyrolysis of 1-(2'-thiazolo[5,4-b]pyridyl)-5-aryl-tetraz oles" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 20, no. 13, 1990, pages 1983-88, XP002100780 Columbia, US see compounds of formula 2	35											
X	US 4 500 526 A (IMAE) 19 February 1985 see examples 17A,19A,21B -/-	35											
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex													
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the international search 21 April 1999	Date of mailing of the international search report 06/05/1999												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3018	Authorized officer Alfaro Faus, I												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA 98/01166

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	V.P. ARYA ET AL.: "Synthesis of new heterocycles: Part X - Syntheses of thiazolo[5,4-b]pyridines & certain related condensed pyridines" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 11, 1973, pages 744-746, XP002100781 New Delhi see compound VIII	35
X	C. OKOLO: "Studies in the heterocyclic series II. 3,6-Diazaphenothiazine sulfoxides and other potential antiparasitic and pesticidal agents" JOURNAL OF CHEMICAL AND ENGINEERING DATA, vol. 16, no. 2, 1971, pages 244-46, XP002100782 Washington, US see compounds III, VI, VIII and X	35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA 98/01166

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/CA 98 01166

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Although claims 1 to 34, 49 to 62 and 67 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

The search has revealed such a large number of documents relating to the novelty of the compounds of claim 35, in particular thienopyridine derivatives, that the drafting of a comprehensive International Search Report is not feasible. The cited documents are considered sample of the revealed documents, duly taking into account the subject-matter as illustrated by the examples.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No

PCT/CA 98/01166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9734894 A	25-09-1997	AU 1918797 A GB 2326412 A	10-10-1997 23-12-1998
US 4500526 A	19-02-1985	AT 30724 T DE 3374410 A EP 0097961 A JP 1769205 C JP 4061000 B JP 59010593 A	15-11-1987 17-12-1987 11-01-1984 30-06-1993 29-09-1992 20-01-1984

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/4725		A 6 1 K 31/4725	4 C 0 8 6
	31/505	31/505	
	31/535	31/535	
	31/54	31/54	
A 6 1 P 31/12		A 6 1 P 31/12	
C 0 7 D 217/16		C 0 7 D 217/16	
	401/12	401/12	
	495/04	495/04	
	513/04	513/04	3 4 3
//(C 0 7 D 495/04		(C 0 7 D 495/04	
	333:00	333:00	
	221:00)	221:00)	
(C 0 7 D 513/04		(C 0 7 D 513/04	
	277:00	277:00	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, U A, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ランド, ロバート
カナダ・ケベック エイチ9ダブリュー
5イー9・・・ビーコンスファイールド・ハイ
リツジロード57

(72)発明者 ラバレー, ジヤン-フランソワ
カナダ・ケベック ジエイ7シー 2ワイ
8・ブラインビル・デスロージェールス
トリート297

(72)発明者 ファラルド, ギ
カナダ・ケベック エイチ7ダブリュー
3エス6・ラバル・クレルーブルバード
5635

F ターム(参考) 4C034 AH06
4C063 AA01 BB09 CC15 DD06 EE01
4C065 AA04 AA05 BB09 CC01 DD02
EE02 HH08 JJ07 KK01 LL02
PP03
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13
FF06 HH28 JJ01 LL01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13
FF07 GG09 HH02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 CB09
CB26 MA01 NA14 ZB33